



Universitat de Lleida

Caracterización clínica, radiológica, pronóstica y del perfil de biomarcadores de los sujetos con ictus isquémico criptogénico no lacunar de mecanismo embólico

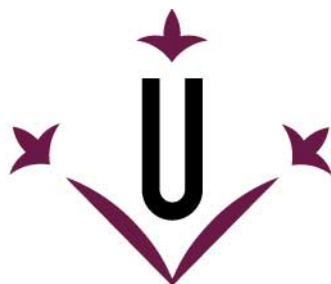
Jessica Molina Seguin

<http://hdl.handle.net/10803/665836>

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

Caracterización clínica, radiológica,
pronóstica y del perfil de biomarcadores de
los sujetos con ictus isquémico
criptogénico no lacunar de mecanismo
embólico.

JESSICA MOLINA SEGUIN

Memòria presentada per optar al grau de Doctor per la Universitat
de Lleida
Programa de Doctorat en Salut

Director i Tutor
Franscesc Purroy García

2018

*El futuro pertenece a quién cree
en la belleza de sus sueños.*

- Eleanor Roosevelt

A mi familia

AGRADECIMIENTOS.

Una vez finalizado este trabajo lleno de contratiempos y dificultades, me paro a pensar en todas las personas que directa o indirectamente han aportado su granito de arena.

En primer lugar mi máximo agradecimiento a mi tutor y siempre profesor, Dr. F. Purroy por haberme ofrecido la posibilidad de realizar este trabajo en aquella mañana en vísperas de Reyes. Por la confianza depositada en mí, una confianza que en ocasiones ni yo tenía en mi misma. Gracias por enseñarme de lo que soy capaz y como voy diciendo desde hace algún tiempo, *“del grupo de neurociències clíniques no me moverán”*.

A mis padres, por enseñarme lo verdaderamente importante y su apoyo incondicional recibido desde el minuto uno que decidí emprender el loco camino de la medicina.

A mi hermana, por estar a mi lado en todo los momentos de dudas tanto a nivel personal como profesional.

A mi sobrino, por darme ese toque de alegría en los días oscuros.

A mis compañeras del grupo de “Neurociències clíniques” (Ana, Ikram y Laura) por la tranquilidad transmitida en los días de máximo estrés durante la realización de este trabajo.

A mi tutor de prácticas de Neurología (Alex), por ser el culpable de que dejara mi loca idea del bisturí y la cambiara por un martillo.

Y finalmente, a mis “compis” de residencia, mis neuronitas, mis adjuntos del Macarena y a los compañeros con lo que he trabajado en los últimos años. Agradecerles sus consejos y las situaciones vividas que han hecho que cada día vaya creciendo un poco más como neuróloga.

ÍNDICE.

I.	ACRÓNIMOS	15-19
II.	RESUMEN	21-25
III.	INTRODUCCIÓN	
	A. ICTUS ISQUÉMICO.	
	1. Definición.....	29
	2. Epidemiología.....	29-33
	3. Clasificación.....	33-37
	B. CONCEPTO ESUS.	
	1. Definición y Epidemiología.....	38-40
	2. Características clínicas.....	41-42
	3. Pronóstico.....	43
	C. FIBRILACIÓN AURICULAR.	
	1. Epidemiología.....	44-45
	2. Mecanismo de producción.....	46-48
	3. Diagnóstico.....	48-50
	4. Características diferenciales de la fibrilación auricular diagnosticada después de un ictus isquémico.....	51-53
	D. TRATAMIENTO DE PREVENCIÓN SECUNDARIA	
	1. Tratamiento preventivo en ictus isquémico.....	54-56
	2. Tratamiento preventivo en ESUS.....	56-57

E. BIOMARCADORES.	
1. Definición.....	58
2. Biomarcadores de etiología en ictus.....	58-62
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS _____	63-66
V. MATERIAL Y MÉTODOS _____	67-82
VI. RESULTADOS.	
A. ANÁLISIS DE LA COHORTE 1-----	85-124
1. Comparación entre los diferentes subtipos etiológicos.	
1.1. Variables clínicas y demográficas.....	85-87
1.2. Variables de neuroimagen.....	87-89
1.3. Biomarcadores.....	89-90
2. Comparación entre sujetos de etiología cardioembólica y en sujetos con ictus no lacunar de mecanismo embólico.	
2.1. Variables clínicas y demográficas.....	91-92
2.2. Variables de neuroimagen.....	92-93
2.3. Biomarcadores.....	93-94
3. Comparación entre sujetos con fibrilación auricular conocida, nuevo diagnóstico de fibrilación auricular y sujetos con ictus no lacunar de mecanismo embólico.	
3.1 Variables demográficas y clínicas.....	95-96
3.2 Variables de neuroimagen.....	97-98

3.3	Biomarcadores.....	98-99
3.4	Variables ecocardiográficas.....	99-100
4.	Comparación entre los sujetos con nuevo diagnóstico de fibrilación auricular y en sujetos con ictus no lacunar de mecanismo embólico.	
4.1.	Variables demográficas y clínicas.....	102-103
4.2.	Variables de neuroimagen.....	103-104
4.3.	Biomarcadores.....	104-107
4.4.	Variables ecocardiográficas.....	107-108
4.5.	Predictores de nuevo diagnóstico de fibrilación auricular.....	108-109
5.	Evolución de los sujetos con ictus isquémico no lacunar de mecanismo embólico.	
5.1.	En comparación con otros subtipos etiológicos.....	110-111
5.2.	En comparación con fibrilación auricular conocida y de nuevo diagnóstico.....	111-112
5.3.	Predictores de mala evolución.	
5.3.1.	En toda la cohorte.....	113-117
5.3.2.	En sujetos ESUS.....	117-121
6.	Riesgo de recurrencia de ictus en función del subtipo etiológico.....	122-124
6.1.	Predictores de recurrencia en sujetos ESUS...	123-124

B. ANÁLISIS DE LA COHORTE 2 -----	125-130
1. Variables clínicas en relación con los diferentes subtipos etiológicos.....	125-126
2. Comparación de la evolución neurológica y complicaciones clínicas entre los diferentes subtipos etiológicos.....	127
3. Predictores de mala evolución en los sujetos con ictus isquémico no lacunar de mecanismo embólico.....	128-130
 VII. DISCUSIÓN_____	131-170
 VIII. LIMITACIONES_____	171-174
 IX. CONCLUSIONES_____	175-178
 X. ANEXOS_____	179-190
A. Anexo I: escalas diagnósticas y pronósticas.....	181-184
B. Anexo II: publicaciones.....	185-190
 XI. BIBLIOGRAFÍA_____	191-207

I. ACRÓNIMOS.

AAS: ácido acetil-salicílico.

ABC: área bajo la curva.

ACA: arterial cerebral anterior.

ACM: arteria cerebral media.

ACOD: anticoagulante oral directo.

ACP: arteria cerebral posterior.

AIT: ataque isquémico transitorio.

ASA: aneurisma del septo intraauricular.

ASCO: Aterosclerosis; Pequeño vaso (Small vessels); Cardioembólico; Otras causas.

AT: aterotrombótico.

AVK: agonistas de la vitamina K.

BM: biomarcador.

BNP: del inglés “ brain natriuretic peptid”.

CE: cardioembólico.

CK-MB: del inglés “creatinine kinasa-MB.

Db: Dabigatran.

DD: dímero-D.

DE: desviación estándar.

DF: secuencia de difusión en resonancia magnética.

DM: diabetes mellitus.

EAO: estenosis aórtica.

ECG: electrocardiograma.

ECV: enfermedad cerebrovascular.

eGFR: del inglés “epidermal growth factor receptor”.

I. Acrónimos

ESUS: Embolic Stroke Undetermined Source.

ETE: ecocardiografía transesofágica.

ETT: ecocardiografía transtorácica.

FA: fibrilación auricular.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FGF-23: del inglés “ Fibroblasts growth factor type 23”.

FOP: foramen oval permeable.

Gal-3: Galentina-3.

GDF-15: factor de crecimiento diferenciación 15.

HDL: del inglés “high density lipids”.

hs- CRP: del inglés “ high sensibility C reactive protein”.

HSA: hemorragia subaracnoidea.

HTA: hipertensión arterial.

IAM: infarto agudo de miocardio.

Icl: ictus isquémico.

IL-6: interleukina 6.

IRC: intervalo intercuartílico.

LACI: del inglés “lacunar infarct”.

LDL: del inglés “low density lipids”.

Lp-A₂: fosfolipasa A₂.

mL: mililitros.

MMP-9: metaloproteasa-9

mRS: del inglés “modified Rankin Scale”.

NE: no evaluado.

NIHSS: del inglés “National Institute Health Stroke Scale”.

NLR: del inglés “neutrophils limphocits ratio”.

NSE: Enolasa específica neuronal.

NT-proBNP: fracción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.

OCSP: Oxforshire Community Stroke Project.

PACI: del inglés “partial anterior circulation infarct”.

PAI-1: del inglés “plasminogen activator inhibitor type 1”.

POCI: del inglés “posterior circulation infarct”.

PTX-3: pentratexin-3.

PV: pequeño vaso.

RENISEN: Registro Nacional de Ictus de la Sociedad Española de Neurología.

RM: resonancia magnética.

TACI: del inglés “total anterior circulation infarct”.

TAD: tensión arterial diastólica.

TAS: tensión arterial sistólica.

TC: tomografía computarizada.

TG: triglicéridos.

TGF-1 β : factor de crecimiento T β 1

TnT: troponina T.

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

TVP: trombosis venosa profunda.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

II. RESUMEN.

Introducción: Desde la introducción del concepto de ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico (del inglés ESUS) ha aumentado el interés para describir sus características clínicas y pronósticas; y establecer un tratamiento preventivo adecuado. Aunque la principal sospecha etiológica en estos sujetos es una FA paroxística no detectada, varios artículos sugieren una probable diversidad de causas subyacentes requiriendo un estudio exhaustivo. Nuestra hipótesis es que los sujetos ESUS presentan características clínicas, radiológicas, un patrón de biomarcadores (BM) y un pronóstico propios que los diferencian de las otras etiologías e incluso de los sujetos con una FA de novo.

Metodología: Analizamos dos cohortes. La 1ª compuesta por 488 pacientes con ictus reclutados prospectivamente por varios centros con seguimiento a los 7, 90 y 365 días. Se analizó el patrón de lesión en neuroimagen y el tamaño de la aurícula izquierda. Se determinó el perfil lipídico tradicional y no tradicional, los leucocitos, el fibrinógeno, una batería de BM (Enolasa específica neuronal [NSE], IL-6, N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B [NT-proBNP], proteína C reactiva y troponina de alta sensibilidad) y el riesgo de recurrencia. La 2ª cohorte con 13.280 sujetos procedentes del registro multicéntrico RENISEN se obtuvo datos de la evolución del ingreso. En ambas cohortes se compararon las características clínicas y la evolución funcional entre subtipos etiológicos. Se analizaron los predictores de mala evolución entre los ESUS.

Resultados: La proporción de ESUS fue del 18,1% en la 1ª y 10,4% en la 2ª cohorte. En ambas, estos sujetos fueron más jóvenes que los cardioembólicos o ateromatosos y con menor proporción de factores de riesgo vascular. Presentaron un ictus menos grave y un volumen de lesión menor. El patrón de lesión en múltiples territorios y subcortical predominaron en los ESUS. Hasta un 93,6% de los sujetos con FA de novo tuvo un NT-proBNP \geq 215pg/mL. Este punto de corte permitió diferenciar características clínicas y radiológicas entre los ESUS. IL-6 \geq 5pg/dL se comportó como predictor de mal pronóstico funcional en los ESUS junto con la edad y la gravedad inicial del ictus. No existieron diferencias en la recurrencia anual entre grupos.

Conclusiones: Los pacientes ESUS presentan características clínicas, radiológicas y perfil de BM propios que difieren de otros subtipos, incluso de una FA crónica o de novo. Esto plantearía que no todos los sujetos ESUS rigen su origen en una fuente cardioembólica no detectada.

Palabras clave: etiología; cardioembolismo; ESUS.

II. Resumen

Introducció: Des de la introducció del concepte d'ictus criptogènic no llacunar de mecanisme embòlic (de l'anglès ESUS) ha augmentat l'interès per descriure les seves característiques clíniques i pronòstiques; i establir un tractament preventiu adequat. Tot i que la principal sospita etiològica en aquests pacients es una FA paroxística no detectada, varis articles suggereixen una probable diversitat de causes subjacents que requereixen un estudi exhaustiu. La nostra hipòtesis és que els pacients ESUS presenten característiques clíniques, radiològiques, un patró de biomarcadors (BM) i un pronòstic propi que els diferencia de les altres etiologies, inclòs dels pacients amb FA de novo.

Metodologia: Analitzem dos cohorts. La 1a formada per 488 pacients amb ictus isquèmic reclutats prospectivament per diversos centres amb seguiment als 7, 90 i 365 dies. S'analitzà el patró de lesió en neuroimatge i el tamany de l'aurícula esquerra. Es determinà el perfil lipídic tradicional i no tradicional, els leucòcits, el fibrinogen, una bateria de BM (enolasa específica neuronal [NSE], IL-6, N-terminal del pro-pèptid natriurètic tipus B [NT-proBNP], proteïna C reactiva i troponina d'alta sensibilitat) i el risc de recurrència. La 2a cohort amb 13.280 pacients procedents del registre multicèntric RENISEN es van obtenir les dades de l'evolució de l'ingrés. En ambdues cohorts es va comparar les característiques clíniques i l'evolució funcional entre els subtipus etiològics. S'analitzà els predictors de mala evolució entre els ESUS.

Resultats: La proporció d'ESUS va ser del 18,1% en la 1a i 10,4% en la 2a cohort. En ambdues cohorts, aquests pacients van ser més joves que els cardioembòlics o ateromatosos i amb menor proporció de factors de risc vasculars. El volum de lesió fou menor i van presentar un ictus menys greu. El patró de lesió en múltiples territoris i subcortical va predominar en els ESUS. Fins un 93,6% dels pacients amb FA de novo tingué un NT-proBNP \geq 215pg/mL. Aquest punt de tall va permetre diferenciar característiques clíniques i radiològiques entre els ESUS. IL-6 \geq 5pg/dL es va comportar com a predictor de mal pronòstic funcional en els ESUS junt amb l'edat i la gravetat inicial del ictus. No existeixen diferències en la recurrència anual entre grups.

Conclusions: Els pacients ESUS presenten característiques clíniques, radiològiques i perfil de BM propis que els difereixen dels altres subtipus, inclòs d'una FA crònica o de *novo*. Això plantejaria que no tots els pacients ESUS regeixen el seu origen en una font cardioembòlica no detectada.

Paraules clau: etiologia; cardioembolisme; ESUS.

Introduction: Since its inception, the concept of embolic stroke of undetermined source (ESUS) has increased the interest to describe their clinical characteristics and prognosis as well as establish appropriate preventive treatment. Although the main etiological suspicion amongst them is an undetected paroxysmal AF, several studies suggest a number of diverse underlying causes which require exhaustive study. Our hypothesis is that ESUS subjects present specific clinical and radiological characteristics, a biomarker (BK) pattern and a prognosis that differentiate them from other etiologies and even from new diagnosis AF subjects. **Methodology:** Two cohorts were analysed. The first consisted of 488 patients with ischemic stroke (IS) who were prospectively enrolled by different centres with follow-up at 7, 90 and 365 days. The neuroimaging lesion pattern and the size of the left atrium were analysed. Traditional and non-traditional cholesterol, leukocytes, fibrinogen, a battery of BK (Neuronal Specific Enolase [NSE], IL-6, N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide [NT-proBNP], high-sensitivity C-reactive protein and troponin) and annual recurrence were determined. The information about admission evolution was obtained by the second cohort with 13280 subjects from RENISEN multicentric registry. In both cohorts, the clinical characteristics and the functional evolution between the etiological subtypes were compared. The predictors of poor prognosis of ESUS were then analysed. **Results:** The proportion of ESUS was 18.1% in the first cohort and 10.4% in the second. In both cohorts, the subjects were younger and lower proportion of vascular risk factors than cardioembolic or atherosclerotic stroke. ESUS presented less severe IS and a smaller volume of injury. The multiple territories and subcortical patterns were predominated in ESUS. Up to 93.6% of subjects with de new diagnosis AF had an NT-proBNP \geq 215pg/mL. This cut-off point allowed us to distinguish clinical and radiological characteristics among ESUS. IL-6 \geq 5pg/dL, age and severity of IS were poor functional prognosis predictors among ESUS. No differences in the annual recurrence between subtypes were observed. **Conclusions:** ESUS patients have specific clinical, radiological characteristics and BK profile that differ from other subtypes, including subjects with new diagnosis AF. These results could suggest that not all ESUS subjects originate from an undetected cardioembolic source. **Keywords:** *etiology; cardioembolism; ESUS.*

III. INTRODUCCIÓN

A.- ICTUS ISQUÉMICO.

1.- DEFINICIÓN

La enfermedad cerebrovascular (ECV) 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.

En 2009 surgió la definición tisular de ictus isquémico (Ici). Según Easton y colaboradores, el infarto cerebral implica la existencia de lesión isquémica aguda tisular en el sistema nervioso central, independientemente de la duración de los síntomas neurológicos¹.

2.- EPIDEMIOLOGÍA

La ECV es la segunda causa de muerte más frecuente a nivel mundial y la primera causa de discapacidad en nuestro medio ². Una de cada 6 personas sufrirán un ictus a lo largo de su vida. En 2015 el gasto estimado en Europa por esta enfermedad fue de 45.000 millones de euros ³.

La incidencia de ictus a nivel mundial se establece en 200 casos por cada 100.000 habitantes aunque existen variaciones geográficas importantes. La incidencia es máxima en el continente asiático y en Rusia⁴ (figura 1).

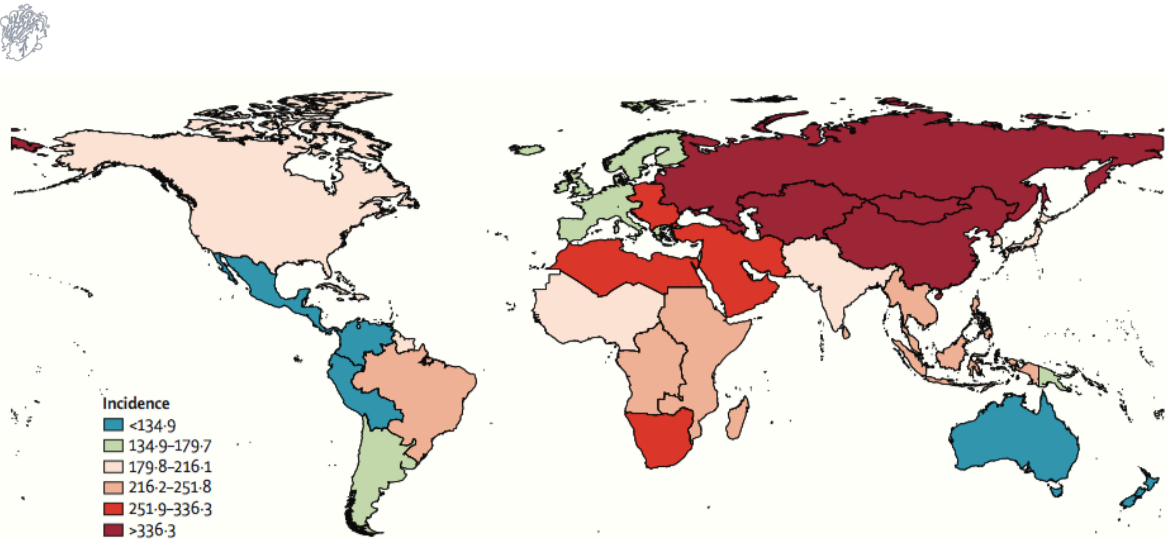


figura 1: tasa de incidencia mundial de ictus isquémico estandarizada por edad por cada 100.000 habitantes año (datos del 2010).

Según el estudio de base poblacional más extenso y con mejor diseño realizado en España, el estudio IBERICTUS⁵, la incidencia anual es de 186,9 (IC 95%: 180,2-193,7) casos por cada 100.000 habitantes.

La ECV está muy ligada a la edad y el sexo. En sujetos mayores de 65 años la prevalencia asciende a 4,9% (IC: 4,3-5,4) siendo la de los lci del 3,4% según datos del estudio NEDICES. La prevalencia es discretamente mayor en hombres que en mujeres (5,2 (IC: 4,4-6,2) vs. 4,6 (IC: 3,9-5,4)) (figura 2)^{6 7}.

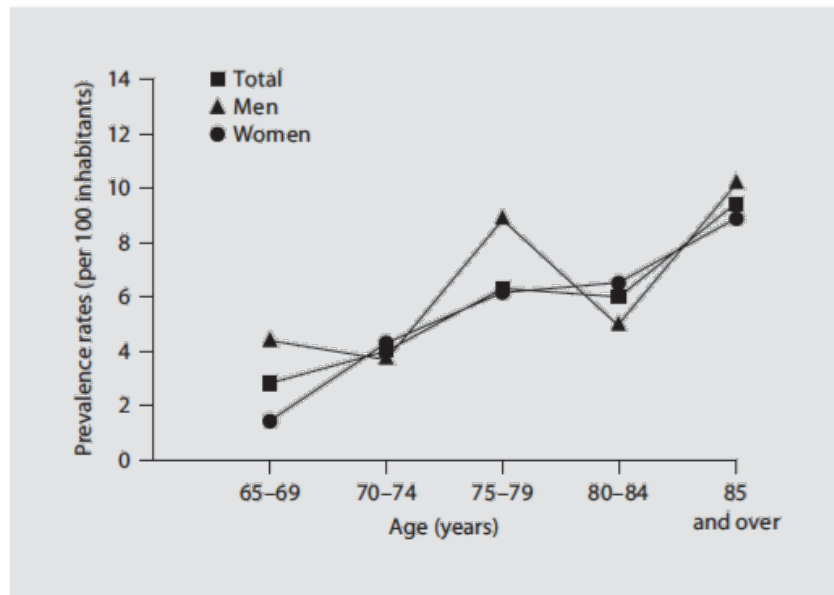


Figura 2: prevalencia de ictus en población total y según sexos.

Como consecuencia del aumento del envejecimiento poblacional, de una intensificación del tratamiento preventivo de los factores de riesgo vasculares y de las mejoras en las Unidades de ictus, se prevé un incremento tanto en la incidencia como en la prevalencia de la enfermedad (figura 3 y 4).

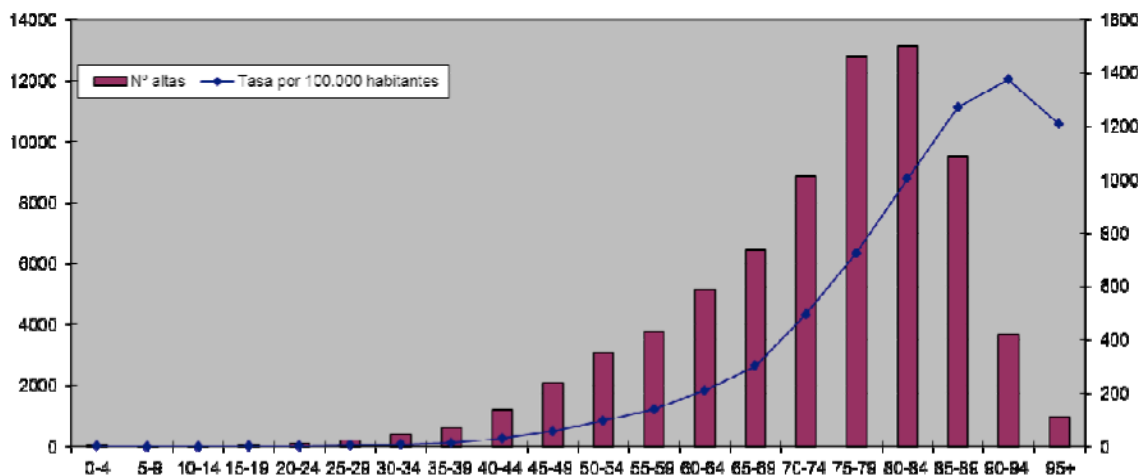


Figura 3: aumento de la incidencia y prevalencia en función del envejecimiento poblacional.

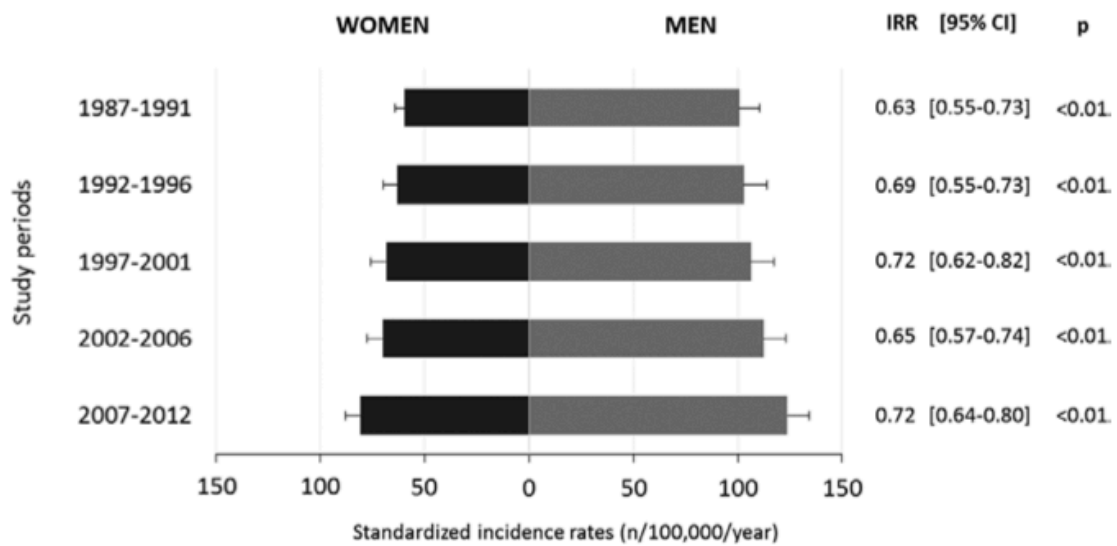


Figura 4: aumento de la tasa de incidencia estandarizada en la población Europea en los últimos registros y en relación al sexo (Giroud y col, 2017).

Las mejoras en la actuación y opciones terapéuticas en la fase aguda del ictus en los últimos años, se ha traducido en una disminución significativa de la mortalidad⁸.

Del análisis del periodo comprendido entre 1990 y 2013 se concluye que 25 millones de personas han sobrevivido al ictus a nivel mundial aunque 6,5 millones de personas mueren al año como efecto directo de esta enfermedad (figura 5)⁹.

En España, la tasa de mortalidad atribuida a la ECV también ha disminuido. Según datos de Brea y colaboradores, en un año 33.300 personas mueren por dicha enfermedad. De ellas, el 97% son mayores de 75 años (figura 6)⁸.

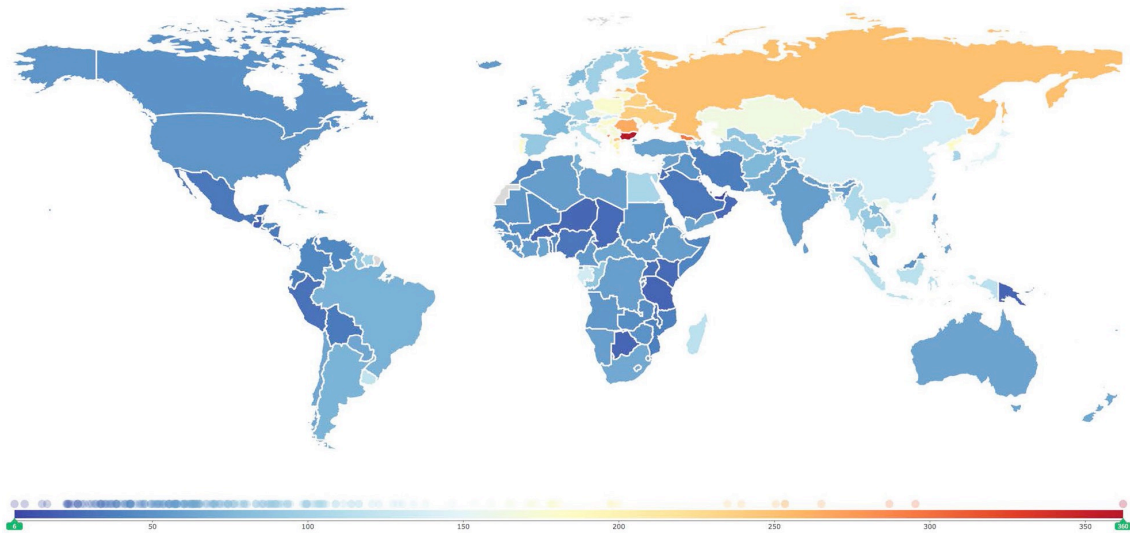


Figura 5: tasa de mortalidad a nivel mundial estandarizado por edad (por cada 100.000 habitantes/año).

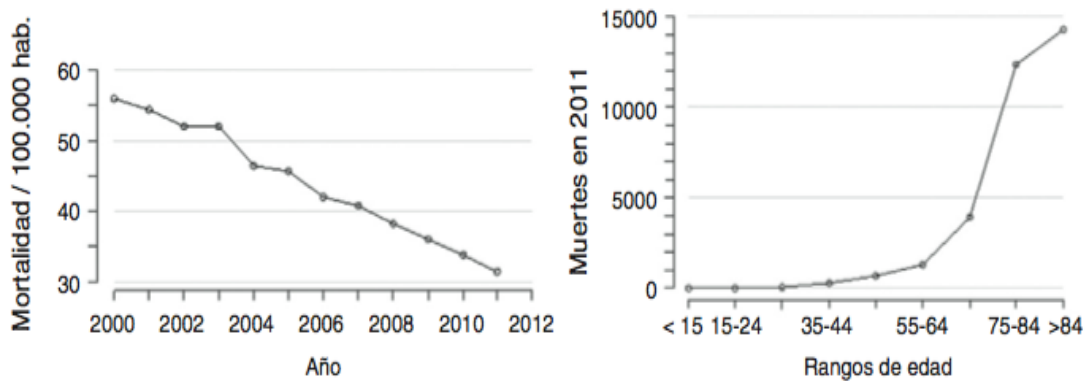


Figura 6: evolución de la tasa de mortalidad por cada 100.00 habitantes y casos de mortalidad según edad.

3.- CLASIFICACIÓN

En líneas generales, tenemos dos subtipos de ECV según el mecanismo de producción: el Icl que representa el 80-85% de los casos y el ictus hemorrágico explica el 15-20% restante (Sistema Nacional de Salud, 2009) ¹⁰



Como la población estudiada en la presente tesis es la compuesta por sujetos con Icl, la información presentada en la introducción de este estudio sólo se centrará en este subtipo.

Clasificación etiológica y fenotípica.

La clasificación etiológica del ictus isquémico tiene gran importancia tanto por lo que refiere al pronóstico como a la elección de la mejor estrategia de prevención secundaria¹¹⁻¹⁵.

Aunque no existe un sistema de categorización única, destacamos las clasificaciones propuestas por Adams y colaboradores en 1993, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) system¹⁶ y la más recientemente propuesta por Amarencu y colaboradores. en 2009, la clasificación ASCO¹⁴.

La clasificación TOAST es una de las herramientas de clasificación más utilizadas hoy en día. Consiste en 5 subtipos etiológicos: arteriosclerosis de gran vaso, enfermedad de pequeño vaso, cardioembolismo, causa inhabitual (como son la disección arterial, vasculitis, coagulopatías, etc) y causa indeterminada o criptogénica¹⁷.

En 2005 fue actualizada recibiendo el nombre de “Stop Stroke Study- TOAST” (SSS-TOAST). En esta clasificación se introdujo el grado de causalidad en cada subtipo en evidente, probable o posible¹⁸.

Según datos del estudio multicéntrico EPICES realizado en 2012 la etiología más frecuente es la ateromatosa (28,4%), seguida por la cardioembólica (26,2%) y la de pequeño vaso (22,5%). Hasta en un 20,7% de los casos la

causa es indeterminada, siendo la causa inusual la menos frecuente (2,4%)¹⁰. Sin embargo, la relevancia de este último subtipo aumenta considerablemente en la población más joven^{10 19}.

En 2009, Amarencio y colaboradores, apostaron por una clasificación fenotípica del Icl que como la SSS-TOAST asigna un nivel de probabilidad a cada causa plausible. De esta forma se refleja la etiología más probable sin desestimar las otras condiciones no tan relacionadas con el episodio que se analiza. Principalmente, divide las causas en 4 subtipos: A para arteriosclerosis, S para los Icl de características lacunares, C para cardiembolismo y O para otras causas. El nivel de probabilidad se puntúa de 1 a 3. Se asigna 1 cuando es una causa potencial del ictus y 3 cuando se trata de una causa incierta¹⁴.

Existen varios artículos que comparan ambas clasificaciones. Todos ellos concluyen que la clasificación ASCO es más precisa que la TOAST, principalmente porque utiliza criterios más estrictos para definir la etiología lacunar y cardioembólica^{20 21}. Para el subtipo cardioembólico, la clasificación ASCO tiene en consideración las causas embólicas probables o posibles, a diferencia de la clasificación TOAST clásica²¹. En 2013, se realizó una revisión de la clasificación ASCO en la que se añadió un ítem específico para la presencia de disección arterial¹⁵.



<p>C1 (causa potencial)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estenosis mitral (área <math><1,5\text{cm}^2</math>) 2. Válvula mecánica 3. IAM dentro de las 4 semanas previas al ictus. 4. Trombo mural 5. Aneurisma del ventrículo izquierdo 6. Historia y/o presencia de FA (persistente, permanente o paroxística de >60s) y/o flutter. 7. Síndrome taquicardia-bradicardia 8. Cardiomiopatías dilatada o hipertrófica 9. FEVI <math><35\%</math> 10. Endocarditis 11. Masa intracardiaca 12. FOP con trombo in situ 13. FOP y embolismo pulmonar o TVP que precede al ictus.
<p>C2 (causa con relación incierta)</p>	<p>Independientemente del patrón lesional:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FOP + ASA. 2. FOP + historia de embolismo pulmonar o TVP. 3. Ecocontraste intracardiaco espontáneo. 4. Acinesia apical del ventrículo izquierdo con FEVI>35%. 5. Historia de palpitaciones, IAM. 6. territorios (bilateral) o evidencia de embolismo sistémico.
<p>C3 (alteración cardiaca. No relación)</p>	<p>Una de las siguientes anomalías: FOP, ASA, calcificación del anillo mitral, calcificación válvula aórtica, acinesia no-apical del ventrículo izquierdo, FA <math><60</math> segundos, hiperexcitabilidad auricular.</p>
<p>C0 (patología cardiaca no detectada)</p>	<p>Se descarta fuente cardioembólica mediante registro (ECG/ telemetría / Holter-ECG de 24 horas / dispositivo implantable, ECG transtelefónico) y/o por un cardiólogo; ETT negativo para válvulas atriales y anomalías septales; ETE negativo para FOP; TC/ RM cardíaco negativo.</p>

Tabla 1: Causas de cardioembolismo en relación a su potencial casual. Clasificación ASCO.

En general, ambas clasificaciones sirven para la correcta categorización etiológica de todos los subtipos de Icl. A diferencia de la clasificación TOAST, la clasificación ASCO o ASCOD no tiene un subtipo definido como indeterminado¹¹. El subtipo indeterminado definido por la clasificación TOAST¹⁶ incluye tanto a pacientes sin etiología pese a estudio exhaustivo, como a sujetos con dos etiologías coexistentes o bien sujetos sin estudio etiológico completado. De esta forma, existen más sujetos sin etiología definida en la clasificación TOAST que en la clasificación ASCO²⁰⁻²². Como ejemplo, en un estudio reciente publicado en 2017, se observó que entre el 15-17% de los sujetos clasificados como indeterminados según la clasificación TOAST tienen un ASCO 1 en las etiologías cardioembólica, aterosclerótica de arterias grandes o lacunar. Hasta un 73% presentan alguna evidencia de estas etiologías (ASCO1-3)²¹. Además, la correlación interobservador de la clasificación TOAST es realmente baja para el subtipo indeterminado²³.



B.- CONCEPTO ESUS.

1.- DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA.

Definición.

Existe un importante porcentaje de sujetos con Icl, que puede llegar hasta el 20-25%, en los que no se consigue filiar la causa ^{10,24}, siendo nombrados como indeterminados o criptogénicos.

Debido a que gran parte de los pacientes con ictus catalogados inicialmente como criptogénicos se les detecta una fibrilación auricular (FA) paroxística durante el seguimiento (entre el 20% y el 31% ^{25,26}), nació en 2014 el concepto de IC no lacunar de fuente embólica (ESUS del inglés “Embolic Stroke of undetermined Source”) ²⁷.

En la siguiente tabla se enumeran los criterios diagnósticos:

<i>1. ictus no lacunar (infarto subcortical <1,5cm en TC o <2 cm en RM).</i>
<i>2. ausencia de aterosclerosis >50% intra o extracraneal sintomática</i>
<i>3. ausencia de causa de cardioembolismo mayor (FA permanente o paroxística, flutter atrial, trombo intracardiaco, prótesis valvular, mixoma auricular, otro tumor cardiacos, estenosis mitral, IAM <4 semanas, FEVI <30%, vegetación valvular o endocarditis infecciosa).</i>
<i>4. Ausencia de causa inhabitual de ictus (disección, arteritis, migraña, vasoespasmo, drogas).</i>

Tabla 2: criterios ESUS propuestos en 2014. (TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; FEVI: fracción de eyección del ventrículo).

El concepto de ESUS también se sustenta gracias a los estudios de composición histológica de los trombos obtenidos mediante trombectomía de pacientes con Icl en fase aguda. Así, la composición histológica en sujetos con fuente cardioembólica mayor conocida se asemeja mucho a la obtenida en sujetos con Icl criptogénicos^{28,29}.

Actualmente, el interés por caracterizar a los pacientes que cumplen criterios de ESUS ha crecido tras ser utilizado este concepto en tres ensayos clínicos farmacológicos que comparan la eficacia de la anticoagulación oral directa frente a la de la antiagregación plaquetar (ATTICUS³⁰, RE-SPECT-ESUS³¹ y NAVIGATE ESUS^{32,33}). Si el resultado de estos ensayos fuese significativamente favorable a uno de los fármacos la relevancia del concepto de ESUS se incrementaría notablemente.

A continuación se describen las principales características de los sujetos que cumplen criterios ESUS.

Epidemiología.

Tras revisar de forma exhaustiva la bibliografía se observa que casi no existen datos epidemiológicos derivados de grandes estudios³⁴. La relevancia de los sujetos con criterios ESUS respecto al total de Icl varía del 6 al 42%³⁵⁻⁴⁰, aunque la mayoría de estudios se concreta entre el 8-10%. La proporción de ESUS entre los sujetos inicialmente catalogados como ictus criptogénico oscila entre el 37% y el 82,4%³⁴. Esta variabilidad podría ser consecuencia del método diagnóstico para la detección de FA utilizado o del tipo de población



estudiada. La proporción de ESUS es mayor en cohortes formadas por sujetos jóvenes⁴⁰.

El porcentaje de nuevo diagnóstico de FA paroxística^{36,38,41,42} varía entre el 10,6% y el 39,9%. El estudio con mayor proporción de diagnóstico de FA es el único que utiliza una monitorización más prolongada, de más de 72 horas³⁸.

Según dos estudios con datos de seguimiento, en más de la mitad de los casos de FA se detecta tras la repetición del Holter ECG al cabo de 3-4 meses^{41,43}.

La prevalencia de fuentes cardioembólicas menores es superior al 50%^{37,38,40,42,44}. Entre éstas, la detectada con mayor frecuencia es el foramen oval permeable (FOP)^{37,38} (tabla 3).

Artículo	FA (%)	CE menor (%)	Tiempo de monitorización
de la Riva et al. J Stroke 2017	10,61 (50% a los 3meses)	NE	24 horas
Ueno et al. Stroke 2016	NE	65 (58% FOP, 27% ASA)	24 horas
Ntaios et al. Stroke 2015	29,10 (62,5% a los 4meses)	NE	24 horas
Ryoo et al. Jheart Ass 2016	39,90	47,7% FOP	> 72 horas
Ladeira et al. Int J Stroke 2015	NE	50 (16,67% FOP)	NE
Perera et al. Int J Neurol 2016	28	25% FOP; 7% EAo	24 horas
Katsanos et al. Neurology 2016	NE	52 (27,8% FOP; 13,1% ASA)	24 horas

Tabla 3: fibrilación auricular y causas de cardioembólismo menor en pacientes ESUS. (CE: cardioembolismo; FA: fibrilación auricular; FOP: foramen oval permeable; ASA: aneurisma septo auricular; EAo: estenosis aórtica; NE: no evaluado)

2.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las características clínicas de los pacientes con ESUS³⁵ (tabla 4) son homogéneas en los diferentes estudios³⁴. Se trata de pacientes más jóvenes que los sujetos con otros subtipos etiológicos definidos. Su edad oscila entre los 64 y los 68 años^{36-38,42,45,46}. La gravedad del Icl sufrido es peor que la de los Icl cardioembólicos. Así, su puntuación en la escala de “*National Institute Health Stroke Scale*” (NIHSS) oscila entre los 3 y 7 puntos^{36-40,42,45-47}



Artículo	Estudio año	Población incluida	n total	n IC (%)	% ESUS en IC	n ESUS (%)	edad (media años)	NIHSS ESUS inicial (media)
de la Riva y col. J Stroke 2017	Retros. 2012-2014	Registro nacional. España	1349	193 (14,3%)	58,5%	113 (8,3%)	65	5
Arauz y col. Plos One 2016	Retros. 2003-2015	Registro nacional. México	1673	216 (12,9%)	69,0%	149 (8,9%)	44	7
Ueno y col. Stroke 2016	Retros. 2008-2014	Registro nacional. Japón	1158			177 (15,3%)	64	3
Ntaios y col. Stroke 2015	retros. 1998-2011	Hospital Atenas.	2731	641 (23,5%)	42,9%	275 (10,1%)	68	5
Ntaios y col. Stroke 2016		Registro de 11 centros. (latino américa y Europa)				1095	68	5
Putalaala y col. Ann Med 2015	retros 6 m (2010-12)	Hospital Helsinki	540	176 (32,6%)	72,2%	127 (8,5%)	66	4
Ryoo y col. Jheart Ass 2016	Retros. 2008-2014	Registro Korea.	3981	598 (15,0%)	53,7%	321 (8,1%)	66	3
Ladeira y col. Int J Stroke 2015	Retros. 2010-2014	Hospital Lisboa	100	51 (51,0%)	82,4%	42 (42,0%)	45	4
Perera y col. Int J Neurol 2016	Retros. 2013-2014	Registro 19 centros (Europa, América, este asiático y pacífico)	2144			351 (16,3%)	62	4
Katsanos y col. Neurolog y 2016	Prosp. año 2014	Hospital Memphis y Atenas.	1134	186 (16,4%)	36,6%	68 (6,0%)	44	5

Tabla 4: Epidemiología y características clínicas en pacientes con ESUS e IC. “retros: retrospectivo; prosp: prospectivo”

3.- PRONÓSTICO.

Existen pocos estudios en los que se valore el pronóstico de los sujetos ESUS. Como se observa en la tabla 5, el riesgo de recurrencia anual oscila entre el 5,4% y el 14,5%^{36,37,42,45-47}. Sólo dos estudios comparan el riesgo de recurrencia entre sujetos ESUS y sujetos con ictus cardioembólico, con unos resultados muy dispares. En el estudio de Arauz y colaboradores⁴⁷, los pacientes con ictus cardioembólico filiado presentaban un riesgo más elevado, mientras que en el estudio de Putaala y colaboradores⁴⁶, los pacientes ESUS fueron los que obtuvieron un riesgo significativamente mayor de recurrencia.

Artículo	Recurrencia (% anual)	Mortalidad (%)
de la Riva y col. J Stroke 2017	8,4	12,4
Arauz y col. Plos One 2016	5,4	0
Ueno y col. Stroke 2016	5,0	NE
Ntaios y col. Stroke 2015	11,3	NE
Ntaios y col. Stroke 2016	14,5	13,5
Putala y col. Ann Med 2015	7	2,2
Perera y col. Int J Neurol 2016	NE	0,6

Tabla 5: pronóstico de los pacientes ESUS.

También se ha establecido algunos factores que favorecen la recurrencia en pacientes ESUS. De tal manera, que la diabetes, la presencia de placas mayores de 4mm en el cayado aórtico³⁷ o una puntuación de CHADS₂-VASC mayor a dos²⁴ se asocian a un mayor riesgo de recurrencia.

Existen datos muy variables sobre la mortalidad de los pacientes ESUS. Ésta oscila entre el 0% y el 13,5%^{36,42,45,46}.



C.- FIBRILACIÓN AURICULAR

El nexo entre el concepto de ESUS y la FA obliga a realizar, en este trabajo, una revisión sobre esta última entidad.

1.- EPIDEMIOLOGÍA.

Según datos de los últimos registros, la incidencia de FA, oscila entre un 0,21-0,41% por cada 1.000 habitantes por año⁴⁸, siendo discretamente más frecuente en varones. Esta incidencia va en aumento en los países desarrollados, dónde se valora que hasta un 25% de la población de mediana edad podría padecer una FA⁴⁹.

Existe una clara relación entre la FA y la edad. De tal manera que la prevalencia es de 0,12-0,16% por 1.000 habitantes en sujetos <50 años; 3,7-4,2% entre 60-70 años y 10-17% en sujetos mayores de 80 años⁴⁸. Este aumento de la prevalencia con la edad podría ser debida a la morbilidad de los pacientes longevos. La FA es más frecuente en sujetos que padecen HTA, insuficiencia cardiaca, coronariopatía, valvulopatía, insuficiencia renal crónica, diabetes u obesidad⁴⁹.

También existen diferencias con el sexo. A pesar de que la incidencia y prevalencia de la FA es discretamente mayor en varones, se ha observado que la mortalidad asociada a FA es mayor en mujeres. El riesgo de mortalidad se llega a duplicar especialmente cuando se analizan los grupos etarios mayores⁴⁹⁻⁵¹.

La FA es la principal causa de fuente cardioembólica mayor en los sujetos con Icl. El principal factor de riesgo para el desarrollo de Icl en el sujeto con FA es el antecedente de ictus o AIT⁵². La escala clínica que mejor estratifica el riesgo de ictus en sujeto con FA no valvular es la CHA₂DS₂-VASc (tabla 6). Según la última guía de la European Society of Cardiology y de la European Stroke Organization se debería plantear la anticoagulación oral en los sujetos hombres con puntuación mayor o igual a uno, y en las mujeres con puntuación mayor o igual a dos ⁵³.

Factor de riesgo CHA ₂ -DS ₂ -VASc.	puntos
Insuficiencia cardiaca congestiva. Signos/síntomas de insuficiencia cardiaca o evidencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuido.	+1
Hipertensión arterial. Tensión de >140/09 en al menos dos ocasiones o tratamiento con antihipertensivos.	+1
Edad de ≥ 75 años	+2
Diabetes mellitus. Glicemias >125mg/dl (7mmol/L) o tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.	+1
Ictus isquémico, AIT o tromboembolismo previo	+2
Enfermedad vascular. Infarto miocardio previo, arteriopatía periférica o placas en aorta.	+1
Edad 65-74 años	+1
Sexo femenino	+1

Tabla 6: factores de riesgo clínico para ictus, ataque isquémico transitorio o embolismo sistémico mediante la escala CHA₂-DS₂-VASc.



2.- MECANISMOS DE PRODUCCIÓN..

a.- Remodelación de aurícula y alteración funcional del canal iónico.

Factores externos como la diabetes, insuficiencia cardiaca, obesidad, coronariopatía, HTA o envejecimiento, conllevan a cambios fisiopatológicos en el miocardio de la aurícula consistentes en fibrosis auricular, hipocontractilidad, infiltrado inflamatorio y graso, y remodelación vascular. Como consecuencia, estos cambios producen una disfunción iónica, una inestabilidad de calcio entre los haces musculares que favorecen el incremento de la ectopia y las alteraciones de la conducción, perpetuando o produciendo la FA. Los cambios del funcionamiento y estructura, se producen a pesar de que la FA sea de corta duración⁵³.

De forma paralela, algunos de estos cambios fisiopatológicos, desarrollan una alteración de la hemostasia, sobretodo en la orejuela. La hipocontractilidad reduce el estrés endotelial produciendo un aumento de la expresión de PAI-1 que junto el aumento de la expresión de las moléculas de adhesión endotelial, producidas por la inflamación exponen el factor tisular al torrente sanguíneo⁵³. Estos cambios favorecen la trombogénesis en las aurículas y conjuntamente con un frecuencia cardiaca aumentada, podría aumentar el riesgo trombogénico.

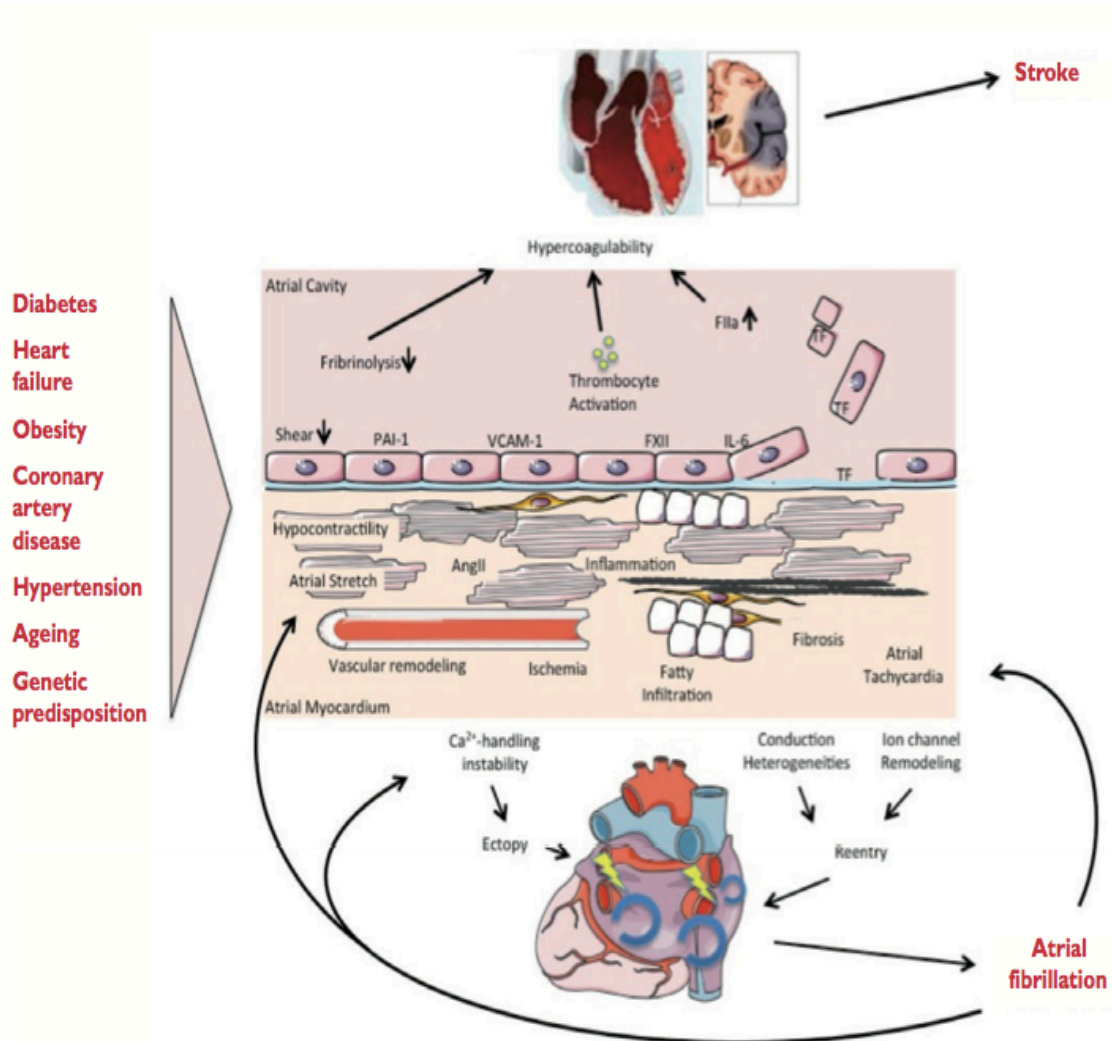


Figura 7: mecanismo de producción de la FA (ESC guidelines 2016)

b.- Mecanismos electrofisiológicos.

La inestabilidad del calcio, que se produce como cambio fisiopatológico de la FA, induce la hiperfosforilación de las proteínas que liberan el calcio del miocito con lo que lo disminuye a nivel intracelular y aumenta el potasio. Esto disminuye el periodo refractario auricular y la longitud del ciclo del ritmo, favoreciendo la ectopia y promoviendo la FA ⁵³.



Aunque también se ha observado la implicación del sistema vagal en la FA, dónde la acetilcolinesterasa favorece un acortamiento del periodo refractario auricular y un retraso de la conducción ⁵⁴.

3.- DIAGNÓSTICO.

La importancia de la identificación de la FA en sujetos con lcl reside en la elección del mejor tratamiento preventivo precoz para evitar recurrencias. Por este motivo, desde hace años, se están valorando diferentes maneras de predecir o detectar la FA.

Desde el estudio de Framingham, se conocen los factores de riesgo que favorecen y pueden predecir la FA como la edad, la diabetes, la obesidad, la HTA (sobretudo la presión arterial sistólica elevada), las enfermedades cardiovasculares y las cardiopatías estructurales ^{55,56}.

El electrocardiograma (ECG) sigue siendo el mecanismo de detección más característico, observando la irregularidad de intervalo RR sin ondas P ⁵³. Esta técnica diagnóstica es suficiente cuando se trata de una FA permanente pero en la práctica diaria, el principal reto es detectar una FA paroxística en sujetos con lcl no lacunar.

Un punto importante que dificulta el diagnóstico de FA, es la gran discrepancia en el tiempo de duración considerado clínicamente significativo. En la última década, se han realizado varios estudios sobre FA, utilizando diferentes tiempos de duración necesarios para su diagnóstico. Estos tiempos varían

desde los 4-12 segundos hasta los 14 minutos⁵⁷. Esta variabilidad explica, en parte, las diferencias en la incidencia de FA diagnosticada mediante dispositivos cardíacos implantables (del 23% al 68%)⁵⁷. El establecimiento de la duración mínima de FA que conlleva un aumento del riesgo tromboembólico está ligado a cierta discrepancia. Así, el estudio MOST, estableció un riesgo del 5% en los sujetos con FA de duración mayor de 5 minutos⁵⁷, mientras que en el estudio RATE registry, se observó un riesgo del 1,12% para episodios de FA de 15-20 segundos de duración⁵⁸. Por su contra, el estudio ASSERT concluyó que el riesgo de ictus se ve aumentado sólo en los episodios de duración de más de 24 horas⁵⁹.

En 2016, se constituyó el AF-SCREEN International Collaboration formado por un grupo de 35 países⁶⁰. Este grupo estableció que una duración mínima de 30 segundos junto con la coexistencia de algún factor de riesgo, sería suficiente para presentar un riesgo de ictus considerable que justificase el inicio de medidas de prevención terapéuticas. Este consenso ha sido aceptado por las nuevas guías clínica Europeas de FA^{57,61}.

El tiempo dedicado a la monitorización del ECG es de suma importancia para mejorar el diagnóstico de la FA paroxística. Así la monitorización mediante dispositivo externo durante el 30 días, se traduce con una detección de hasta un 14%^{62,63}. La monitorización mediante holter implantable durante 36 meses llega a diagnosticar una FA en el 30% de los casos⁶⁴. En cambio, el diagnóstico de FA paroxística mediante la monitorización clásica de 24 horas sólo alcanza el 2%. Siguiendo la misma idea, un metanálisis reciente que incluyó 11.658



sujetos de 50 estudios concluyó que la monitorización continua ambulatoria (externa o implantable) es más efectiva para la detección de FA que el estudio intrahospitalario (16,9% versus 5,1- 7,7%)⁶⁵.

Las últimas guías europeas de FA recomiendan una monitorización mínima de 72 horas teniendo en cuenta toda la evidencia antes desarrollada⁶¹.

Las lesiones estructurales cardiacas son relevantes para el diagnóstico o sospecha de FA. En este sentido, el tamaño de la aurícula izquierda es el dato más relevante. Estudios que comparan este dato entre sujetos que han sufrido un Icl con ritmo sinusal o con FA paroxística demuestran que el volumen de la aurícula izquierda es estadísticamente mayor en la segunda situación⁶⁶.

Hay diferentes autores que incluyen el ítem del tamaño auricular en escalas pronósticas de nuevo diagnóstico de FA⁶⁷⁻⁷⁰. El diámetro de la aurícula que se considera predictivo de FA es variable según los estudios: 35mm⁷⁰, 38mm⁶⁹ y 40mm⁶⁸. La dilatación de la aurícula izquierda también juega un importante papel predictivo de recurrencia de Icl. Según varios estudios, la dilatación moderada-severa de la aurícula izquierda se relaciona con un aumento de riesgo de Icl en la población general⁷¹ y de recurrencia de Icl, sobretodo entre los subtipos cardioembólico e indeterminado⁷².

4.- CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR DISGNÓSTICADA DESPUÉS DE UN ICTUS ISQUÉMICO.

Se estima que la mitad de todos los sujetos con Icl debido a una FA se diagnostican tras sufrir el episodio isquémico cerebral. En la gran mayoría de los casos la FA es asintomática⁷³. Como ya se ha comentado, la capacidad de detección de una FA se ha incrementado notablemente con el uso de sistemas de monitorización perlongada⁷⁴. Como muestra la figura 8, la incorporación de las nuevas técnicas de diagnóstico ha mejorado el panorama diagnóstico de las personas con Icl de forma significativa.

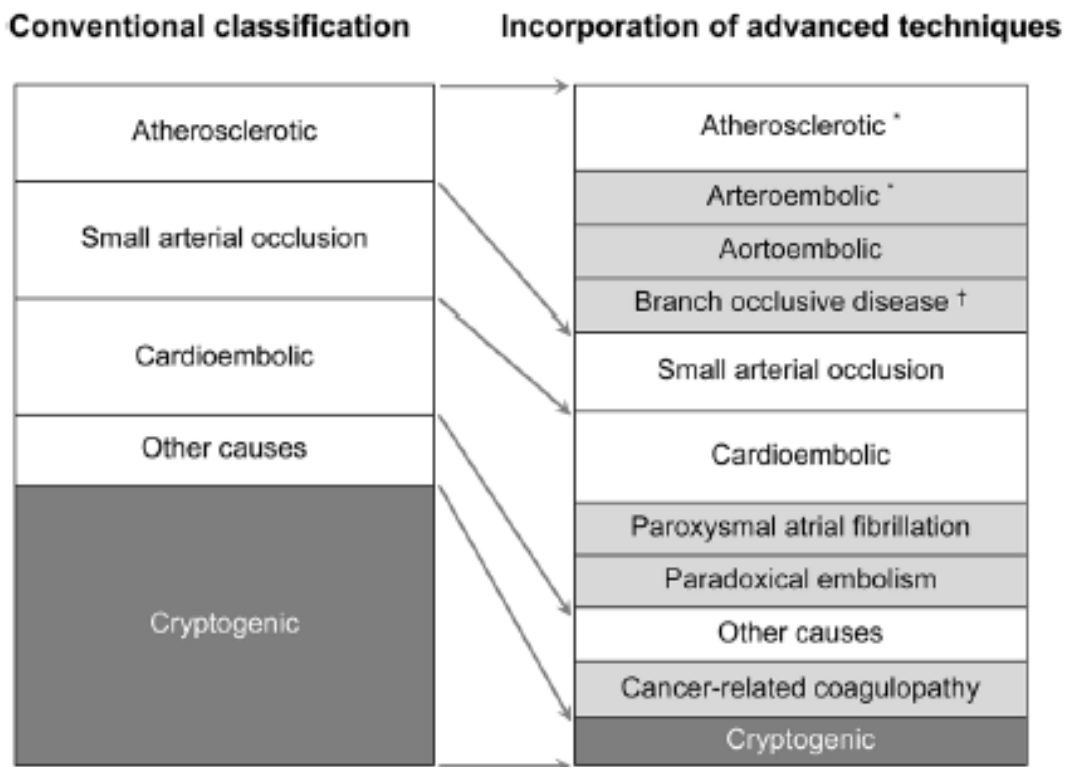


Figura 8: Cambios en los subtipos etiológicos desde la aplicación de las técnicas diagnósticas avanzadas. * vasos intracraneales o extracraneales⁷⁴.

El diagnóstico de FA tras un ictus puede corresponder tanto a una FA existente no diagnosticada previamente como a una FA de inicio justo antes del Icl o



bien, a una FA de inicio justo después del Icl⁷³. Hay autores que proponen que, a diferencia de la FA conocida que es de origen primariamente cardiogénico, algunas de las FA diagnosticadas tras un Icl pueden ser de origen neurógeno⁷⁵ (figura 9). Según esta hipótesis, lesiones insulares corticales podrían ser el origen de FA al perder el plexo ganglionar cardiaco su control cerebral extrínseco. El córtex insular tiene proyecciones con el hipotálamo, sistema límbico y núcleos del tronco encefálico de forma bilateral. En condiciones normales estas conexiones forman un sistema cerebral extrínseco que controla el sistema intrínseco autonómico^{76,77}. Lesiones isquémicas agudas corticales con afectación insular pueden generar alteraciones autonómicas importantes. Se ha observado que las lesiones insulares son más frecuentes entre los sujetos con nuevo diagnóstico de FA que en los sujetos sin esta arritmia⁷⁸. Un reciente artículo publicado por Sposato y colaboradores⁷⁹ tras analizar más de 23.000 sujetos durante un periodo de tiempo superior a 10 años concluye que las características de los sujetos con FA conocida son diferentes de la de los sujetos con FA de nuevo diagnóstico tras un Icl. Los sujetos con FA conocida tienen mayor prevalencia de enfermedad cardiaca (miocardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca) además de un mayor riesgo de recurrencia que los sujetos con nuevo diagnóstico de FA. También se han descrito diferencias entre el riesgo de Icl y episodios embólicos entre personas con FA paroxísticas y personas con FA persistente a pesar de no presentar antecedentes de ictus. Así, las personas con FA paroxística tienen menos riesgo de sufrir episodios embólicos que las personas con FA persistente⁸⁰.

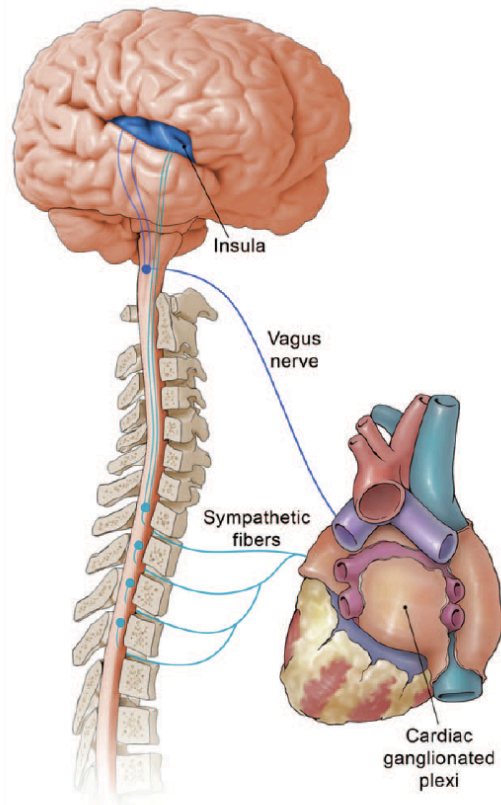


Figura 9: representación de origen neurogénico de FA. Conexión entre región insular y región autonómica cardíaca.



D.- TRATAMIENTO PREVENCIÓN SECUNDARIA.

1.- TRATAMIENTO PREVENTIVO EN ICTUS ISQUÉMICO.

Las estrategias de prevención secundaria quedan bien establecidas tanto en los Icl de etiología aterotrombótica o lacunares en los que está indicado el tratamiento antiagregante y el control de los factores de riesgo vascular, como en los ictus debidos a una fuente cardioembólica mayor en los que la anticoagulación es el tratamiento más óptimo⁸¹. La elección de la mejor estrategia de prevención secundaria en los sujetos con Icl no lacunar de características embólicas resulta un reto apasionante no resuelto a día de hoy⁸².

Hasta el año 2010, los únicos tratamientos antitrombóticos disponibles eran los antagonistas de la vitamina K (AVK). Desde entonces se han aprobado cuatro anticoagulantes orales directos (ACOD) destinados a evitar embolismos en sujetos con FA no valvular. Dabigatran actúa inhibiendo la trombina mientras que Apixaban, Rivaroxaban y Endoxaban inhiben el factor Xa de la cascada de coagulación^{52,83}.

Todos los ACODs han sido comparados con warfarina mediante ensayos clínicos aleatorizado^{52,83}. En el estudio de RELY, que comparó Dabigatran frente a warfarina, se demostró una no inferioridad e incluso, una superioridad de eficacia con la dosis de Dabigatran 150mg (1,11% vs 1,69% eventos por año). La dosis de Dabigatran 110 mg tuvo un mejor perfil de seguridad (complicaciones hemorrágicas: 3,36% AVK, 2,71% Db 110mg y 3,11% Db

150mg por año). La hemorragia digestiva fue el efecto adverso más frecuente⁸⁴.

El estudio ROCKET comparó rivaroxaban 20 mg diarios con warfarina. Rivaroxaban mostró no inferioridad respecto a warfarina en su capacidad de prevenir Icl (1,7% vs. 2,2% por año respectivamente). El grupo de sujetos tratados con Rivaroxaban presentó una menor proporción de hemorragias intracraneales (0,5% vs. 0,7%) aunque se obtuvieron más sangrados gastrointestinales (3,2% vs. 2,2%; $p < 0,001$)⁸⁵.

La no inferioridad de Apixaban 5mg administrado cada 12 horas frente a warfarina en la prevención de Icl (1,27% vs. 1,60% por año) fue demostrada mediante el estudio ARISTOTLE. En este estudio sí se observó un mejor perfil de seguridad ante los sangrados, incluidos los intracraneales, en comparación con warfarina (2,13% vs. 3,09% por año, respectivamente)⁸⁶. Este fármaco ha sido el único comparado con AAS. En el estudio AVERROES se incluyeron sujetos con FA y más de un factor de riesgo tromboembólico que no podían tomar AVK. En comparación con AAS, Apixaban 5 mg dos veces al día (2,5 mg si cumplía al menos dos de las siguientes circunstancias: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dL) redujo significativamente el riesgo de ictus o embolismo sistémico, sin aumentar de manera significativa el riesgo de sangrados mayores ni de hemorragia intracraneal⁸⁷.

Finalmente, el ensayo ENGAGE observó una tendencia favorable a Endoxaban 60 mg frente a warfarina en la prevención del ictus y embolia sistémica (HR =



0,87; IC 97,5% = 0,73-1,04; p = 0,08). Sin embargo, la dosis reducida de endoxabán 30mg obtuvo una tendencia desfavorable (HR = 1,13; IC 97,5% = 0,96-1,34; p = 0,1). Ambas dosis de edoxabán se asociaron a un menor riesgo de sangrados mayores y muertes de origen cardiovascular⁸⁸.

En 2017, se realizó un metanálisis, en el que no se incluyó Endoxaban, observando similitudes en cuanto a eficacia de los diferentes ACOD con respecto a warfarina pero diferencias en cuanto seguridad entre ellos. De tal modo, que apixaban presentó mejor perfil de riesgo-beneficio cuando se tuvo en cuenta el riesgo combinado de hemorragias intracraneales y gastrointestinales^{89,90}.

2.- TRATAMIENTO PREVENTIVO EN ESUS.

La antiagregación plaquetar persiste como única opción en el tratamiento de prevención secundaria en los sujetos ESUS. Sin embargo, en los últimos años se han puesto en marcha varios estudios para valorar el papel de los ACODs en estos sujetos. La hipótesis de que en los sujetos ESUS los ACODs pueden ser mejor estrategia terapéutica que los antiagregantes radica en el hecho de que la principal sospecha de mecanismo etiológico en estos sujetos es el embolismo cardiaco producido, principalmente, por una FA no diagnosticada. Existen dos estudios en activo (tabla 7); uno que compara Dabigatran con AAS, el estudio RESPECT ESUS³¹; y otro que compara apixaban con AAS³⁰, el estudio ATTICUS. El estudio que compara rivaroxaban con AAS, el estudio

NAVIGATE-ESUS, finalizó recientemente. Tras incluir 7.213 sujetos y completar un seguimiento medio de 11 meses concluyó que rivaroxaban no es superior a AAS en la prevención de recurrencia de ESUS y, sin embargo, incrementa el riesgo de sangrados (riesgo anual de 1,8% vs. 0,7%; HR 2,72; p <0,001)³³. En la tabla 7 se describen las características principales de los tres estudios comentados.

Estudio	Inicio	Fase	Asignación Grupos.	ciego	Objetivo principal	Criterios inclusión
RESPECT-ESUS	Nov 2014	3	Randomizado Grupo simple (primeros 3m) 2 brazos: (AAS vs Dabigatran)	Doble (participante e investigador)	Eficacia: tiempo hasta recurrencia de ictus. Seguridad: tasa hemorragia mayor	Criterios ESUS 18-59 años + factor riesgo >60 años.
NAVIGAT E-ESUS	Dic 2014	3	Randomizado Paralela 2 brazos: (AAS vs. Rivaroxaban)	Cuádruple (participante, investigador, proveedor, evaluador)	Eficacia: tiempo hasta nuevo evento isquémico. Seguridad: tasa de hemorragia mayor.	Criterios ESUS clásicos. No límite de edad.
ATTICUS	Dic 2015	3	Randomizado Paralela 2 brazos: (AAS vs. Apixaban)	No (open label)	Eficacia: > 1 lesión isquémica nueva en RMN a 12m.	Criterios ESUS con holter implantable. Edad >18 años.

Tabla 7: comparación de las características de los 3 estudios sobre ACOD realizados en pacientes ESUS.



E.- BIOMARCADORES

1.- DEFINICIÓN.

Según el “Biomarkers definition working group”, se define al biomarcador (BM) o marcador biológico como aquella característica capaz de ser objetivada, medida y evaluada como un indicador de un procedimiento biológico normal, un proceso patológico o de la respuesta a una terapia farmacológica ⁹¹.

El estudio de los BM en los Icl han tenido mucha importancia en la última década para obtener una herramienta más en la determinación de la etiología, el riesgo de recurrencias, el pronóstico funcional y vital, o en la implementación de terapias en la fase aguda del ictus. En esta introducción nos centraremos en los principales BM relacionados con el proceso diagnóstico de la etiología de los Icl.

2.- BIOMARCADORES DE ETIOLOGÍA EN ICTUS.

Mejorar el proceso etiológico de los sujetos con ictus es de vital interés ya que permite personalizar mejor el tratamiento de prevención secundaria. En este sentido se han destinado muchos esfuerzos para establecer un BM o panel de BM relacionados con la etiología del Icl.

En esta revisión nos centraremos en los BM relacionados con la etiología cardioembólica o, en los de los estudios que hayan incluido sujetos de etiología indeterminada.

Desde ya hace años, se ha observado como los sujetos con ictus cardioembólicos tienen niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) y de la fracción N-terminal del pro-BNP (NT-proBNP) más elevados que los sujetos de otras etiologías⁹²⁻⁹⁸. Esta asociación se presenta tanto en sujetos con AIT como en sujetos con Icl establecido^{98,99}.

El BNP es una hormona vasoactiva producida tanto en el corazón como en el cerebro. Su principal función es la natriurética o diurética. BNP se secreta principalmente en el miocardio en respuesta al incremento de la presión intracardiaca o de la tensión de la pared auricular⁹⁸. Su incremento es un indicativo de enfermedad cardiaca y sobretodo de FA.

El NT-proBNP es un fragmento estable del precursor de BNP. Este precursor se divide en dos partes. De esta forma, NT-proBNP se produce en una cantidad equimolar a BNP y presenta la ventaja de ser una molécula más estable⁹⁸.

El uso de la determinación de BNP y NT-proBNP en el diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardiaca está bien establecida¹⁰⁰. Además de su clara asociación con la FA⁵³, su determinación se ha propuesto como ayuda para establecer el riesgo de ictus isquémico en sujetos con diagnóstico de FA^{101,102}. El estudio 'ABC stroke risk score', que incluyó 14.701 sujetos con FA,



estableció que los principales predictores de ictus isquémico son la edad, los niveles de tanto NT-proBNP como de troponina y el antecedente de ictus¹⁰¹. Fruto de este estudio, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda la determinación de este BM para establecer mejor el riesgo de ictus en sujetos con FA con un nivel de evidencia clase IIb⁵³.

Según un metanálisis publicado en 2015 en el que incluyeron datos de 2.834 sujetos procedentes de 23 estudios, uno de ellos de nuestro grupo, los niveles de BNP y NT-proBNP se elevan durante las primeras 72 horas tras sufrir un ictus de características cardioembólicas. La sensibilidad de ambos BM asciende en más del 90% manteniendo una especificidad superior al 80%. Sin embargo, el punto de corte óptimo es muy variable y depende de cada laboratorio¹⁰³. Niveles elevados de NT-proBNP se han asociado, también, al diagnóstico de FA durante el seguimiento en sujetos con insuficiencia cardiaca^{94,104}. De forma paralela, NT-proBNP emerge como un predictor pronóstico en sujetos con ictus cardioembólico¹⁰⁵.

Otro BM con innegable tradición en cardiopatía isquémica y que reivindica su papel en el proceso diagnóstico de la etiología cardioembólica es la troponina¹⁰⁶. Por un lado, los niveles elevados de troponina se han asociado a un incremento en el riesgo de FA en la población general, aunque sin llegar a poder establecer un punto de corte claro¹⁰⁷. Por otro lado, se ha observado una relación entre los niveles de este BM y el riesgo de ictus isquémico en sujetos con FA¹⁰⁸. Ya se ha mencionado su papel protagonista en el estudio ABC stroke risk¹⁰¹.

Existen estudios que han analizado los niveles de los BM anteriormente mencionados, en sujetos con criterios ESUS. Destacamos el estudio de Merkler y colaboradores en el que tras incluir a 512 sujetos con ictus isquémico, una vez excluidos los sujetos de etiología cardioembólica, demuestran que los sujetos con criterios ESUS tienen niveles de troponina más elevados que los sujetos de etiología lacunar o aterotrombóticos¹⁰⁹.

Una reciente revisión sistemática realizada por Szegedi y colaboradores¹¹⁰ señala otros BM que han sido protagonistas de otros estudios y que valoran su correlación con la FA o con el riesgo de recurrencia de Icl. Entre ellos destacan BM de inflamación como la pentraxin-3, ratio neutrófilos-linfocito; los de fibrosis (Galectin-3, TGF- β 1, MMP-9, GDF-15) y los de actividad hormonal (FGF-23 además de los conocidos BNP y NT-pro-BNP) (tabla 8).



Biomarcador	Correlación con FA.
INFLAMACIÓN	
Pentratexin-3 (PTX-3)	Se eleva a los 6-12m pero débil predictor de FA
Ratio neutrófilos-linfocitos (NLR)	↑ NLR predice ictus en pacientes FA
FIBROSIS	
Galentina-3 (Gal-3)	↑ Gal-3, relacionado con > riesgo de FA. Niveles más elevados en FA persistente.
Factor crecimiento T-β (TGF-1 β)	↑ TGF-1 β asociado a FA y HTA
Matrix metaloproteinas-9 (MMP-9)	MMP-9 ↑ en FA (FA paroxística > FA persistente > FA crónica)
Factor crecimiento diferenciación 15 (GDF-15)	GDF-15 ↑ en FA paroxística
ACTIVIDAD HORMONAL	
BNP	BNP ↑ en pacientes FA. Valorado en <24h ictus, ayuda a diferenciar ictus CE.
NT-pro-BNP	↑ NT-proBNP, ↑ riesgo de FA en ictus criptogénico.
Factor crecimiento de fibroblasto-23 (FGF-23)	↑ de FGF-23, ↑ riesgo de incidencia de FA.

Tabla 8: recientes BM relacionados con el diagnóstico de FA o riesgo de recurrencia en ictus.

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

Hipótesis:

Los pacientes con ictus embólico de etiología inicialmente indeterminada (embolic stroke Undetermined source [ESUS]) presentan características clínicas, de neuroimagen, un patrón de biomarcadores y un perfil pronóstico propios que los diferencian de aquellos pacientes con otras etiologías e incluso de pacientes con ictus isquémico debido a una FA de nuevo diagnóstico.

Objetivos:

- I. Establecer el porcentaje de ESUS en cohortes de pacientes con ictus isquémico.
- II. Establecer características clínicas propias de los sujetos con ESUS.
- III. Establecer características de neuroimagen propias de los sujetos con ESUS.
- IV. Establecer el porcentaje de pacientes con ictus isquémico no lacunar de etiología no aterosclerótica a quienes se acaba diagnosticando una FA de novo.



- V. Determinar las diferencias en las características clínicas y radiológicas de los pacientes con FA conocida o de novo en comparación con las de los sujetos con ESUS.

- VI. Establecer el perfil de biomarcadores de los pacientes con ictus isquémico sin etiología definida inicialmente a quienes se les acaba diagnosticado de una FA de novo.

- VII. Establecer si existen diferencias en el pronóstico funcional de los sujetos con ESUS en comparación con los sujetos que tienen otro subtipo etiológico.

- VIII. Establecer los predictores de mal pronóstico funcional en los sujetos ESUS.

- IX. Establecer el riesgo de recurrencia de los sujetos ESUS a los 90 y 365 días y compararlo con el de los sujetos de otro subtipo etiológico.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DE ESTUDIO.

Para el desarrollo de la hipótesis y los objetivos de la tesis doctoral se analizaron los datos de dos cohortes de pacientes.

COHORTE 1

La Cohorte 1 la formaron sujetos con diagnóstico de infarto cerebral según definición tisular de Easton y colaboradores¹ procedentes del registro ESTOICA (Proyecto Español de Tolerancia isquémica). Dichos pacientes se incluyeron en dos fases. En la primera el reclutamiento se hizo de forma exclusiva en el Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, reclutados de forma prospectiva desde Enero 2012 a Enero 2014. En la segunda fase, los pacientes fueron reclutados desde Junio de 2014 a Junio de 2016 por varios hospitales Universitarios: Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Hospital de Sabadell, Hospital de Sant Pau i Santa Creu, Hospital Universitario de Pamplona, Hospital de Son Espases, Hospital Gregorio Marañón, Hospital del Mar y Hospital Ramón y Cajal.

A todos los pacientes se les recogió una muestra de sangre dentro de las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas que fue congelada.

Los criterios de inclusión y exclusión se enumeran a continuación (tabla 9):



Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none">• Edad mayor de 18 años.• Paciente con un déficit neurológico establecido secundario a isquemia cerebral con evidencia de lesión aguda en las pruebas de neuroimagen.• Evolución de los síntomas de menos de 24 horas.• Valoración por un Neurólogo en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas.• Puntuación previa al infarto cerebral en la escala modificada de Rankin menor de 3.• Ausencia de patología concomitante grave que condicione una esperanza de vida menor de un 1 año.
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Déficit neurológico secundario a otra causa no isquémica.• Imposibilidad de obtener el consentimiento informado por el paciente o familiar.• Participación en ensayo clínico terapéutico.• Etiología indeterminada por dos causas coexistentes.• Etiología indeterminada por estudio insuficiente.

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión.

PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Los pacientes que acudieron con clínica de Icl al servicio de urgencias, se le realizó un electrocardiograma (ECG), una analítica básica y una tomografía

craneal (TC). Posteriormente, a todos los pacientes se les realizó una analítica con perfil lipídico y un estudio vascular mediante estudio neurosonológico y/o angioTC y/o angioRM. A los pacientes sin evidencia de ictus lacunar o estenosis mayor del 50% o fuente cardioembólica mayor se les completó el estudio con una monitorización ECG/Holter y un ecocardiografía.

Como muestra la figura adyacente, se excluyeron aquellos sujetos con etiología de causa inhabitual de ictus al sólo representar una serie de 10 casos (1,5%), además de los de etiología indeterminada reflejados en los criterios de exclusión (doble causa y/o estudio incompleto) (43 casos [6,2%]).

Se consideró que un paciente tenía criterios de ictus embólico de etiología inicialmente indeterminada (embolic stroke Undetermined source [ESUS]) cuando se cumplían los criterios definidos por Hart y colaboradores²⁷.

1. ictus no lacunar (lacunar = infarto subcortical <1,5cm en TC o <2 cm en RM).
2. ausencia de aterosclerosis >50% intra o extracraneal sintomática.
3. ausencia de causa de cardioembolismo mayor (FA permanente o paroxística, flutter atrial, trombo intracardiaco, prótesis valvular, mixoma auricular, otro tumor cardiacos, estenosis mitral, IAM <4 semanas, FEVI <30%, vegetación valvular o endocarditis infecciosa).
4. Ausencia de causa inhabitual de ictus (disección, arteritis, migraña, vasoespasmo, drogas).

Tabla 10: Criterios ESUS establecidos en 2014 por Hart y colaboradores.

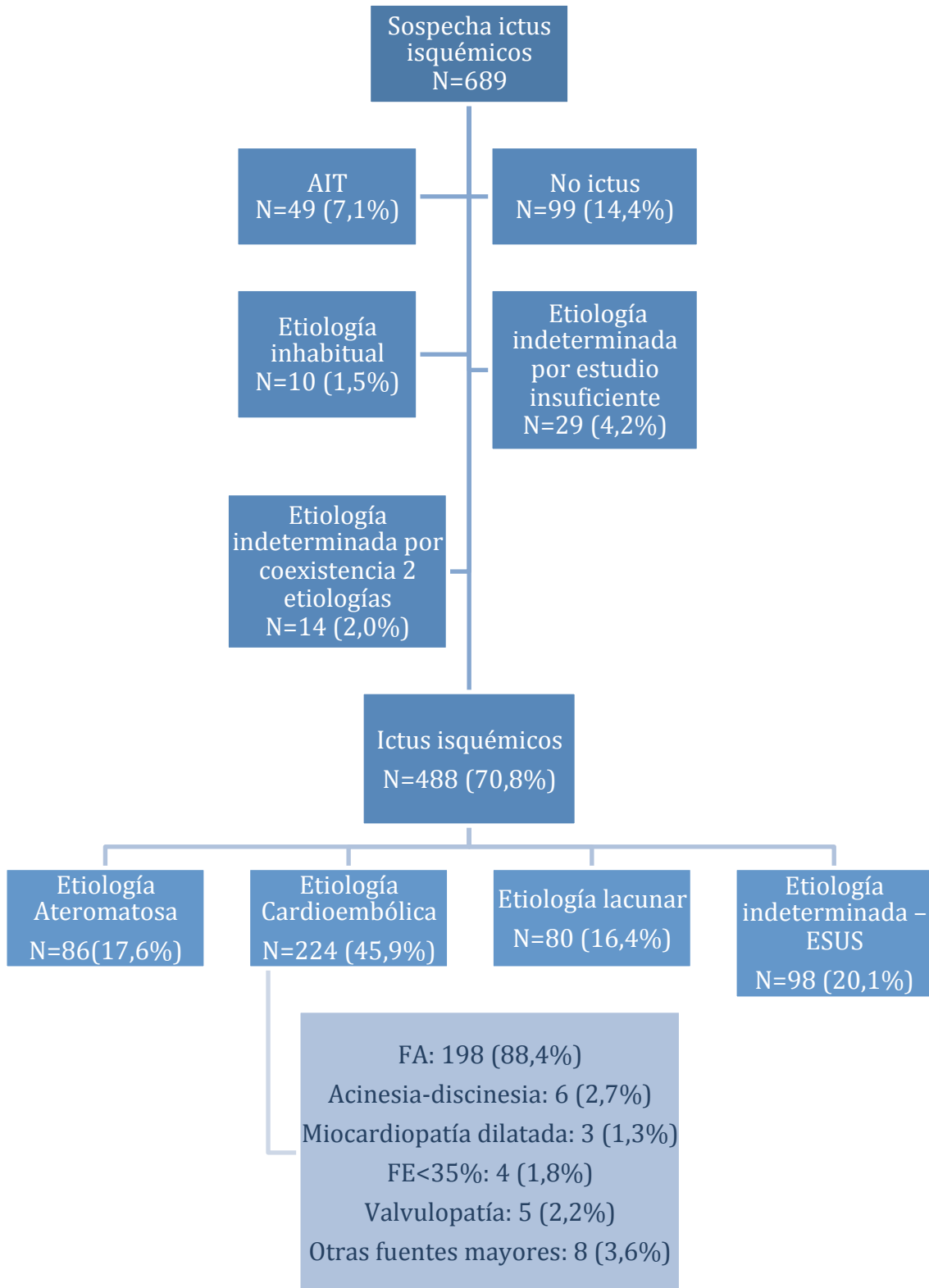


figura 10: Diagrama de flujo de la cohorte 1.

Evolución de los pacientes del estudio.

A todos los pacientes se realizó un seguimiento a los 7 y 90 días. Se consideró una buena evolución la puntuación en la escala mRS inferior a 3 a los 90 días. El seguimiento fue presencial y lo realizó un neurólogo experto en ictus.

Igualmente, se estableció el riesgo de recurrencia de Icl a los 90 y 365 días. Se consideró una recurrencia de ictus el sufrimiento de un déficit neurológico de origen isquémico vascular con evidencia de lesión en las pruebas de neuroimagen¹.

Análisis de datos de neuroimagen:

A 341 (69,9%) pacientes se les realizó una resonancia magnética (RM) cerebral dentro de la primera semana de seguimiento (media 3,2 días [desviación estándar (DE) 1,8]). Se definió una lesión en difusión (DF) como aquella área de incremento de señal que se correlaciona con una hipodensidad en el mapa ADC. Un facultativo con experiencia en interpretación de imágenes en RM cerebral estableció la presencia o ausencia de lesión en DF así como el patrón de lesión: lesiones fragmentadas en un territorio vascular, lesiones en múltiples territorios vasculares, lesión cortical única y lesión subcortical¹¹¹.

Además, se identificó el territorio vascular de las lesiones isquémicas agudas: en territorio de la arteria cerebral anterior (ACA), territorio superficial o profundo de la arteria cerebral media (ACM), territorio de arterias perforantes, territorio de la arteria cerebral posterior (ACP), lesiones en tronco del encéfalo y/o cerebelo.



Se utilizó el programa libre OsiriX versión 4.0 para calcular de forma semiautomática el volumen de las lesiones isquémicas en las secuencias potenciadas en DF¹¹². Además, se estableció la presencia de leucoaraiosis y su ubicación: subcortical y/o periventricular. Se clasificó el grado de leucaraiosis según escala Fazekas en 0: ausente, 1: focos puntiformes, 2: inicio de confluencia y 3: confluencia marcada. Igualmente se estableció el grado de leucoaraiosis utilizando la escala Wahlund¹¹³.

Almacenaje y análisis de biomarcadores:

Todas estas muestras se almacenaron en el biobanco del “Institut Recerca Biomèdica de Lleida (B.0000682; plataforma biobancos PT17/0015/0027)” a una temperatura de -80° para su mantenimiento.

Del suero se analizaron diferentes BM no convencionales: IL-6, NSE, NT-proBNP, hs-troponin, hs-CRP. Este análisis se realizó mediante la técnica de *electrochemiluminescence* con el equipo COBAS 6000 (e601). Consiste en una técnica de inmunoreacción convencional competitiva, semejante a la técnica ELYSA realizada en suero.

VARIABLES INCLÚIDAS EN LA COHORTE.

En la tabla 11 se indican las variables recogidas para cada paciente del estudio.

<p>Datos demográficos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo. • Edad. • Factores de riesgo vascular (HTA, hipercolesterolemia, diabetes mellitus [DM]). • Tabaquismo y consumo enólico. • Patología cardíaca (insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica). • Ictus previo. • Tratamiento previos al episodio isquémico.
<p>Datos clínicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Clasificación clínica Oxfordshire (TACI, PACI, POCI y LACI). • Gravedad del ictus mediante la escala NIHSS (National institute of Health Stroke Scale). • Cifras de presión arterial diastólica y sistólica (PAS/PAD). • Escala de Rankin modificada (mRS). • Escala CHA₂DS₂VASC.
<p>Datos laboratorio</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analítica básica (hemograma, bioquímica, coagulación y perfil lipídico tradicional y no tradicional). • BM no convencionales: Interleucina-6 (IL-6), neuronal specific enolase (NSE), N-terminal pro-brain natriuretic peptid (NT-proBNP), high sensitivity troponin (hs-troponin), high sensitivity C reactive protein (hs-CRP).
<p>Datos Neuroimagen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Volumen de lesión, en mililitros (mL). • Patrón de lesión: fragmentado en un territorio, cortical única, múltiple o subcortical según criterios de Purroy y colaboradores¹¹¹. • Territorio vascular afectado.



	<ul style="list-style-type: none">• Escala de Fanzekas y Wahlund.
Datos ecocardiográficos	<ul style="list-style-type: none">• Diámetro de aurícula izquierda, en milímetros (mm).• Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en porcentaje.

Tabla 11. Variables estudiadas en la cohorte 1.

Para el análisis de los parámetros clínicos, se utilizaron tres escalas (Anexo I):

1.- *Oxfordshire Community Stroke Project Classification (OCSP)*.

En 1991, Bramford y colaboradores, describieron cuatro subgrupos de infartos cerebrales en base a la semiología al inicio del episodio. De tal manera que se clasifica en: infarto cerebral anterior parcial (del inglés “partial anterior cerebral infarct” (PACI), total anterior (TACI), posterior (POCI) e infarto lacunar (LACI).

Esta clasificación es fácilmente reproducible y sencilla. Permite predecir el tamaño y localización de la lesión y, como consecuencia, el pronóstico antes de observar el infarto en la TC cerebral^{114,115}.

2.- *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*.

Es un instrumento de evaluación clínica que valora la gravedad, evolución y grado de recuperación de los paciente mediante 15 ítems fiables y válidos desde 1989¹¹⁶ y posteriormente, se validó la versión española¹¹⁷.

La gravedad clínica mediante esta escala vendría establecida según la puntuación obtenida: 0 sin déficit neurológico, 1 mínimo déficit, 2-5 déficit leve, 6-15 déficit moderado, 15-20 déficit importante y más de 20 puntos, sería un déficit grave.

3.- *Modified Rankin Scale (mRS).*

Se trata de un instrumento simple, fácilmente reproducible y clínicamente relevante para establecer el estado funcional de personas con ECV. Esta escala se ha utilizado y se utiliza para la selección de pacientes tributarios a recibir tratamientos de revascularización o fibrinolíticos durante la fase aguda del ictus y también, para la evaluación de los nuevos tratamientos en los ensayos clínicos¹¹⁸. Valora el grado de discapacidad del paciente de forma muy sensible mediante 6 estratificaciones.



COHORTE 2

La cohorte 2 la forman sujetos procedentes del registro multicéntrico RENISEN (Registro nacional de ictus del Grupo de Estudio de la Enfermedad Cerebrovascular de la Sociedad Española de Neurología)¹¹⁹ promovido por el Proyecto Ictus de la misma sociedad.

Se estudiaron los sujetos incluidos entre Enero de 2011 y Julio de 2017. Todos los pacientes fueron evaluados con una prueba de neuroimagen. En los sujetos con duración de los síntomas menor a 24 horas se consideró, como en cohorte 1, la definición tisular de ictus isquémico¹ para establecer el diagnóstico de Icl e incluir al paciente en el estudio. Así los pacientes con criterios clínicos de AIT (duración de los síntomas menor a 24 horas) y sin evidencia de lesión aguda en las pruebas de neuroimagen fueron excluidos. Sólo se incluyeron personas mayores de 18 años.

De esta manera, de los 24.075 sujetos con ictus documentados en el registro RENISEN se excluyeron 1.197 sujetos por diagnóstico final diferente a ECV, 2.463 sujetos por diagnóstico de AIT; 2.724 por diagnóstico final de ictus hemorrágico, 116 por hemorragia subaracnoidea (HSA) y 79 sujetos por diagnóstico de trombosis venosa cerebral (figura 11). Finalmente, 4.163 (17,3%) sujetos con Icl de etiología indeterminada según criterios TOAST también fueron excluidos al no cumplir criterios ESUS, principalmente por estudio etiológico insuficiente. Así, el número total de sujetos incluidos fue de 13.280, de los que 1.820 (13,7%) cumplieron criterios ESUS^{27,35}.

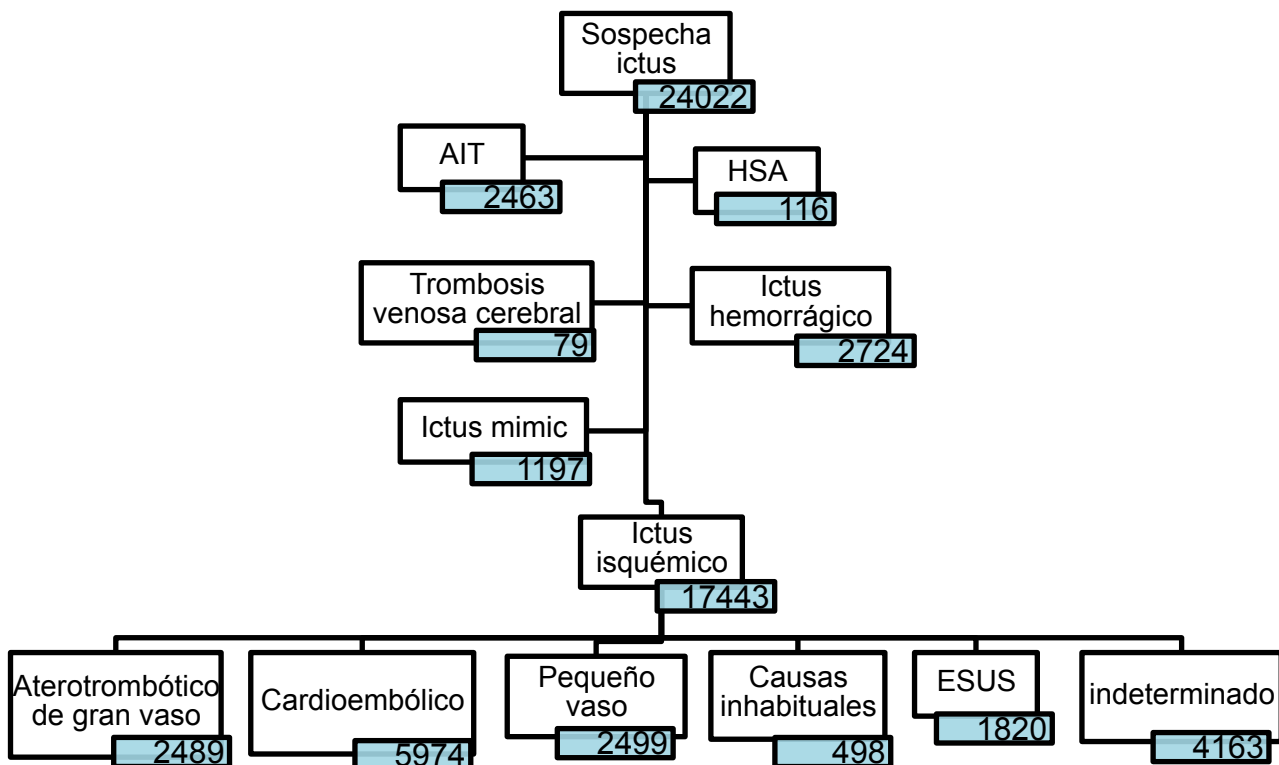


figura 11: Diagrama de flujo de la cohorte 2.

VARIABLES INCLUIDAS EN LA COHORTE.

Se registraron las siguientes variables (tabla 12):

Datos demográficos	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo. • Edad. • Factores de riesgo vascular (HTA, DM y hipercolesterolemia). • Hábitos tóxicos (tabaco y alcohol). • Ictus previo. • Patología cardíaca previa (FA y cardiopatía)
---------------------------	--



	isquémica).
Datos clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Gravedad ictus mediante NIHSS y mRS al ingreso.• Clasificación clínica mediante OSCP.• Activación código ictus.• Lugar de ingreso.• Terapias de reperfusión.
Variables de evolución intrahospitalaria.	<ul style="list-style-type: none">• Mortalidad.• Complicaciones (infección respiratoria y/o urinaria, síndrome febril e insuficiencia cardiaca según criterios de la American College of Cardiology Foundation¹²⁰).• Puntuación de mRS al alta.• Duración de ingreso (días).

Tabla 12. Variables registradas en la segunda cohorte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LAS COHORTES 1 Y 2 .

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 20.0. Para la comparación entre variables categóricas se utilizó el test de la ji al cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. Para comparar variables numéricas se aplicó el test de Mann-Whitney o el test de Student para muestras independientes. Un nivel de significación $p < 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo en todas las comparaciones.

Se configuraron curvas características operativas del receptor (COR) para la obtención de sensibilidades y especificidades que permitieran calcular la capacidad predictiva de los BM estudiados mediante las áreas bajo la curva.

Las variables relacionadas en el estudio bivalente con alguno de los eventos o variables estudiadas se incluyeron en el estudio multivalente con la utilización de diferentes modelos de regresiones logísticas para establecer los posibles factores que pudieran predecir de forma independiente cualquiera de ellos.

En la cohorte 1 se realizaron las comparaciones que se resumen en la figura 12.

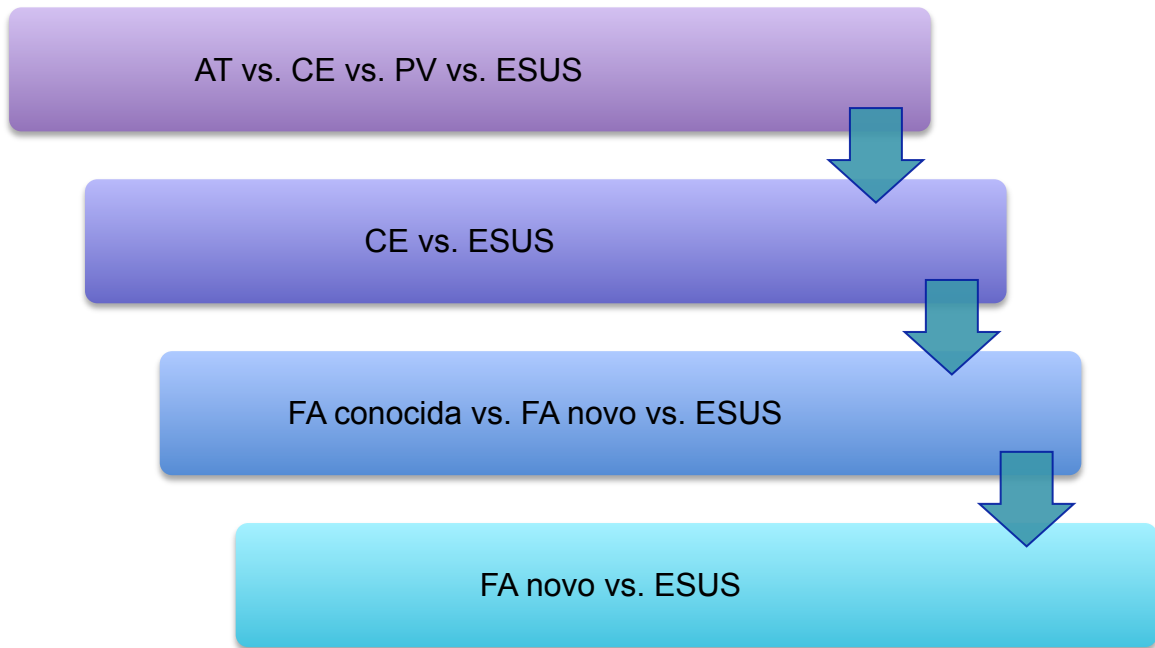


Figura 12: comparaciones de estudio en la cohorte 1. AT: etiología ateromatosa; CE: etiología cardioembólica; ESUS: embolic stroke of undetermined source; PV: enfermedad de pequeño vaso; FA: fibrilación auricular.

Se realizaron curvas de supervivencia Kaplan para comparar el riesgo de recurrencia de Ict al año de seguimiento entre los diferentes subtipos etiológicos. Se utilizó para ello el *log-rank test*.

En la cohorte 2 se compararon los diferentes subtipos etiológicos. En el grupo de sujetos ESUS se establecieron las variables asociadas a mal pronóstico. Éste se definió como una puntuación en la escala mRS al alta >2.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO.

El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida y por todos los Hospitales implicados en el estudio. Los pacientes firmaron un consentimiento informado.

VI. RESULTADOS.

A.- ANÁLISIS RESULTADOS DE LA COHORTE 1

Se incluyeron en el estudio 488 (70,8%) sujetos con el diagnóstico definitivo de infarto cerebral de los 689 identificados inicialmente (figura 10). La distribución etiológica fue la siguiente (tabla 13): 86 (17,6%) sujetos con etiología ateromatosa (AT), 224 (45,9%) con etiología cardioembólica (CE), 80 (16,3%) con criterios de Icl de características lacunares y 98 (20,1%) con criterios ESUS. La edad media fue de 75,1 (DE 11,5) años. Hubo un predominio de hombres (63,7%). El factor de riesgo vascular más prevalente fue la HTA presente en 142 (29,1%) sujetos. La mediana de la gravedad inicial, medida mediante la escala NIHSS, fue de 5,0 (IRC: 3,0-11,0) y del valor en la escala CHA₂DS₂VASC de 5,0 (IRC:4,0-6,0).

1.- COMPARACIÓN ENTRE LOS DIFERENTES SUBTIPOS ETIOLÓGICOS.

1.1.- Variables demográficas y clínicas.

En la tabla adjunta se observa la distribución de los factores de riesgo vascular y de las características clínicas en función del subtipo etiológico. La edad media de los sujetos con criterios ESUS fue menor que la de los sujetos con etiología AT y especialmente con CE pero mayor que la de los sujetos de etiología lacunar (PV). Hubo un predominio de mujeres en el subtipo CE. La distribución de los factores de riesgo vascular fue significativamente diferente entre los subtipos etiológicos. Así, en los sujetos AT el antecedente de tabaquismo y de DM fue más frecuente que en los otros subtipos etiológicos. El antecedente de HTA fue significativamente más frecuente en los sujetos AT y CE. La gravedad inicial del ictus fue significativamente peor en los sujetos CE.



Igualmente, la proporción de sujetos con criterios de TACI fue mayor entre los sujetos con etiología CE. Tanto los sujetos CE como los ESUS fueron los que más se trataron con terapias de reperfusión en comparación con el resto de etiologías. La puntuación en la escala CHA₂-DS₂-VASC fue significativamente mayor en los sujetos CE que en el resto de etiologías.

	todos	AT	CE	PV	ESUS	p-valor
Total. n (%)	488	86 (17,6)	224 (45,9)	80 (16,3)	98 (20,1)	
Edad. Media (DE). años	75.1 (11,5)	73.2 (12,1)	79.4 (9,0)	69.2 (12,2)	71.8 (11,8)	<0,001
Característica basal						
Sexo femenino	216 (44,3)	24 (27,9)	125 (55,8)	27 (33,8)	40 (40,8)	<0,001
Alcoholismo	30 (6,2)	7 (8,1)	9 (4,1)	10 (12,5)	4 (4,1)	0,040
<i>Pérdidas</i>	5					
tabaquismo	92 (18,9)	24 (28,2)	22 (9,9)	26 (32,5)	20 (20,4)	<0,001
<i>Pérdidas</i>	2					
Hipertensión arterial	370 (76,0)	68 (79,1)	181 (80,8)	53 (66,3)	68 (70,1)	0,033
DM	142 (29,2)	39 (44,3)	60 (26,8)	23 (29,1)	21 (21,4)	0,006
<i>pérdidas</i>	2					
Hiperlipidemia	209 (42,8)	41 (47,7)	83 (37,1)	37 (46,3)	48 (49,0)	0,116
Ictus isquémico previo	65 (13,3)	9 (10,5)	34 (15,2)	10 (12,5)	12 (12,2)	0,667
Fibrilación auricular previa	120 (24,6)	0 (0)	120 (54,1)	0 (0)	0 (0)	<0,001
<i>pérdidas</i>	1					
Cardiopatía isquémica	55 (11,3)	13 (15,1)	28 (12,5)	8 (10,0)	6 (6,2)	0,214
<i>pérdidas</i>	1					
Ictus isquémico previo	65 (13,3)	9 (10,5)	34 (15,2)	10 (12,5)	12 (12,2)	0,698
CHA ₂ DS ₂ VASC. Mediana (IRC)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	5,0 (3,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	<0,001
Tratamiento al alta.						
Anticoagulantes	135 (29,9)	4 (4,9)	129 (64,8)	0 (0)	2 (2,1)	<0,001
Antiagregación plaquetar	293 (64,7)	76 (93,8)	48 (24,1)	77 (100)	92 (95,8)	<0,001
estatinas	235 (51,8)	65 (80,2)	58 (29,0)	55 (71,4)	57 (59,4)	<0,001
Antihipertensivos	302 (67,7)	51 (63,0)	140 (71,1)	54 (71,1)	57 (62,0)	0,375

<i>Pérdidas</i>	35					
Actuación en fase aguda.						
ictus del despertar	82 (16,8)	16 (18,6)	38 (17,0)	11 (13,8)	17 (17,3)	0,861
terapia de revascularización						0,001
rtPA	96(19,7)	13(15,1)	52(23,2)	5 (6,3)	26(26,5)	
rtPA+	29 (5,9)	8 (9,3)	16 (7,1)	0 (0)	5 (5,1)	
trombectomía						
Trombectomía	5 (1,0)	2 (2,3)	3 (1,3)	0 (0)	0 (0)	
ingreso en Unidad de Ictus	251 (51,4)	48 (55,8)	122 (54,5)	28 (35,0)	53 (54,1)	0,004
Severidad del ictus.						
mRS previo mediana (IRC)	0,0(0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001
NIHSS al ingreso mediana (IRC)	5,0 (3,0-11,0)	4,0 (2,5-10,5)	9,0 (4,0-17,0)	3,0 (2,0-4,0)	5,0 (3,0-9,5)	<0,001
clasificación topográfica.						
TACI	121 (25,3)	20 (24,1)	84 (37,7)	0 (0)	17 (17,9)	<0,001
PACI	180 (37,7)	30 (36,1)	97 (43,5)	7 (9,1)	46 (48,5)	
POCI	49 (10,3)	15 (18,1)	11 (4,9)	9 (11,7)	14 (14,7)	
LACI	128 (26,8)	18 (21,7)	31 (13,9)	61 (79,2)	18 (18,9)	
<i>desconocido</i>	10					

Tabla 13: Distribución factores de riesgo y variables clínicas en función del subtipo etiológico

1.2.- Variables de neuroimagen.

Se pudieron analizar las características radiológicas de 341 (69,9%) sujetos a quienes se les realizó una RM cerebral dentro de la primera semana tras el inicio de los síntomas (3,2 [DE: 1,8] días) (tabla 14).

El patrón de lesión más frecuente fue el fragmentado en un territorio vascular presente en el 41,6% de los sujetos, mientras que el territorio vascular afectado con mayor frecuencia fue el territorio superficial de la ACM, en el 54,8% de los casos. Hasta en el 25,8% de los sujetos se observaron lesiones isquémicas crónicas de características lacunares. Se detectaron lesiones isquémicas



crónicas corticales en el 17,0% de los casos.

El volumen de lesión isquémica fue máximo entre los sujetos de etiología CE. El patrón fragmentado fue significativamente más frecuente entre los sujetos de etiología AT y CE. Hubo un mayor porcentaje de lesiones en múltiples territorios vasculares entre los sujetos de etiología ESUS. El patrón de lesión cortical única fue más habitual entre los sujetos ESUS y CE.

Cuando se analizaron los territorios vasculares afectados, el de la ACM superficial fue el más afectado significativamente entre los sujetos CE.

Los pacientes con ictus lacunares tuvieron con más frecuencia lesiones isquémicas crónicas de características lacunares que el resto de sujetos. En cambio, presentaron con menos frecuencia lesiones isquémicas crónicas corticales. No hubo diferencias significativas en la puntuación de la escala de Fazekas ni en la escala Wahlund entre los subtipos.

	Todos	AT	CE	Lacunar	ESUS	p-valor
Total. n (%)	341	68 (19,9)	124 (36,4)	68 (19,9)	82 (24,0)	
DF volumen. Mediana (IRC) mL	2,5 (0,5-15,4)	4,9 (0,6-15,7)	9,5 (1,6-31,1)	0,4 (0,2-0,9)	2,7 (0,7-12,1)	<0,001
Patrones lesionales.						
Fragmentado en un territorio vascular	142 (41,6)	42 (61,8)	69 (55,6)	0 (0)	32 (39,0)	<0,001
Múltiples territorios vasculares	29 (8,5)	5 (7,4)	12 (9,7)	0 (0)	12 (14,6)	
Cortical única	75 (22,0)	12 (17,6)	37 (29,8)	0 (0)	26 (31,7)	
Subcortical	19 (5,6)	4 (5,9)	3 (2,4)	0 (0)	12 (14,6)	
Perforantes		5 (7,4)	3 (2,4)	68 (100)	0 (0)	
Territorio vascular						

ACA	13 (3,8)	3 (4,4)	6 (4,8)	0 (0)	4 (4,9)	0,357
ACM, superficial	187 (54,8)	40 (58,8)	115 (92,7)	0 (0)	46 (56,1)	<0,001
ACM, profundo	105 (30,8)	28 (41,2)	44 (35,5)	0 (0)	33 (40,2)	<0,001
Arterias perforantes	50 (14,7)	0 (0)	0 (0)	50 (73,5)	0 (0)	<0,001
ACP	23 (6,7)	7 (10,3)	10 (8,1)	0 (0)	8 (9,8)	0,054
Tronco encéfalo	34 (10,0)	10 (14,7)	1 (0,8)	18 (26,5)	5 (6,1)	<0,001
Cerebelo	21 (6,2)	6 (8,8)	4 (3,2)	0 (0)	11 (13,4)	0,002
Lesiones vasculares crónicas.						
Lesión cortical crónica previa	58 (17,0)	13 (19,1)	27 (21,8)	1 (1,5)	16 (19,5)	0,001
Infarto lacunar crónico	88 (25,8)	19 (27,9)	18 (15,7)	28 (40,6)	22 (25,3)	0,004
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-1,5)	1,0 (0,0-1,0)	0,384
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,401
Escala Wahlund	4,0 (0,0-8,0)	6,0 (2,0-9,5)	5,0 (2,0-9,0)	5,0 (2,5-9,0)	4,0 (1,0-9,0)	0,655

Tabla 14. Características de neuroimagen en función de los subtipos etiológicos.

1.3.- Biomarcadores.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en el perfil lipídico entre los diferentes subtipos etiológicos. Los sujetos con ictus de características lacunares tuvieron cifras de LDL, triglicéridos (TG), colesterol total, colesterol no HDL, ratio colesterol total/HDL y ratio TG/HDL significativamente mayores que el resto de subtipos etiológicos.

Las concentraciones de NSE, IL-6, NT-proBNP, hs-CRP y troponina fueron significativamente diferentes entre los subtipos etiológicos. La concentración de los anteriores BM fue inferior en los sujetos de etiología lacunar en comparación con los otros subtipos (tabla 15).



	Todos	AT	CE	PV	ESUS	p-valor
LDL (mg/dL)	104,0 (81,0-125,5)	99,0 (76,0-132,5)	97,0 (78,0-118,0)	114,0 (98,0-141,0)	102,0 (86,0-131,0)	0,002
HDL (mg/dL)	44,0 (36,0-53,0)	40,0 (34,5-47,5)	46,0 (39,0-53,0)	44,0 (35,0-54,0)	45,0 (36,0-53,0)	0,018
TG (mg/dL)	112,5 (84,3-151,5)	124,0 (93,0-159,0)	101,0 (80,0-132,0)	128,0 (99,0-175,0)	112,0 (86,0-152,0)	<0,001
colesterol total (mg/dL)	170,0 (145,0-199,0)	166,0 (141,0-203,0)	162,0 (142,5-191,0)	188,0 (165,0-219,0)	177,0 (148,5-202,0)	<0,001
Colesterol no HDL (mg/dL)	126,0 (101,0-153,0)	127,5 (100,0-163,0)	116,0 (99,0-141,0)	142 (121,0-177,0)	126,0 (104-160,0)	<0,001
Ratio colesterol total/HDL	3,9 (3,2-4,7)	4,1 (3,3-5,3)	3,6 (3,1-4,3)	4,5 (3,5-5,1)	4,0 (3,2-4,7)	<0,001
Ratio TG/HDL	2,5 (1,8-3,9)	3,1 (2,2-4,3)	2,3 (1,6-3,2)	3,2 (2,0-4,8)	2,3 (1,8-4,0)	<0,001
Leucocitos (x 10⁹/L)	8,3 (6,7-10,1)	8,8 (6,9-10,4)	8,1 (6,8-9,9)	8,3 (6,7-10,1)	8,5 (6,7-10,0)	0,459
Fibrinógeno (g/L)	4,6 (4,0-5,3)	4,4 (3,9-5,0)	4,7 (4,2-5,4)	4,6 (4,0-5,3)	4,4 (3,7-5,4)	0,177
NSE (ng/mL)	11,7 (9,4-16,5)	11,5 (9,3-14,0)	13,0 (9,9-19,0)	10,5 (9,0-13,8)	11,3 (9,4-16,0)	0,005
IL6 (pg/dL)	8,6 (4,9-16,1)	8,7 (4,9)	11,7 (6,7-24,3)	4,7 (2,8-9,8)	7,3 (4,9-12,0)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	467,1 (145,7-1478,5)	196,3 (82,8-521,9)	1284 (566,5-2331,0)	110,3 (61,1-324,4)	299,6 (121,7-859,5)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,2 (2,0-12,9)	4,4 (1,6-14,5)	6,8 (2,7-18,4)	2,4 (1,5-5,5)	3,1 (1,7-7,3)	<0,001
Troponina (pg/mL)	14,0 (8,0-26,2)	12,6 (7,4-21,6)	18,9 (11,7-32,7)	8,3 (4,9-13,8)	13,3 (6,8-26,5)	<0,001

Tabla 15. Concentración de Biomarcadores y perfil lipídico en función del subtipo etiológico.

2.- COMPARACIÓN ENTRE SUJETOS DE ETIOLOGÍA CARDIOEMBÓLICA Y SUJETOS CON ICTUS NO LACUNAR DE MECANISMO EMBÓLICO.

2.1.- Variables demográficas y clínicas.

Cuando se compararon los pacientes de etiología CE con los de etiología ESUS, se comprobó que los sujetos con ESUS eran significativamente más jóvenes (tabla 16). Hubo menor proporción de mujeres entre los pacientes ESUS así como menor proporción de sujetos hipertensos, pero en cambio, mayor proporción de tabaquismo y de antecedentes de dislipemia.

No hubo diferencias en la en la administración de terapias de revascularización ni en la admisión en Unidades de ictus.

La gravedad inicial del ictus en los sujetos ESUS fue significativamente menor. De la misma manera, hubo menor proporción de sujetos clasificados como TACI dentro de los ESUS que en los sujetos CE. La puntuación en la escala CHA₂DS₂VASC fue significativamente mayor en los sujetos CE que en los ESUS.

	Todos	CE	ESUS	p-valor
Total. n (%)	322	224 (69,6)	98 (30,4)	
edad. Media (DE) años	77,0 (11,7)	79,4 (9,0)	71,8 (11,8)	<0,001
Características basales				
sexo femenino	165 (51,2)	125 (55,8)	40 (40,8)	0,013
Alcoholismo	13 (4,1)	9 (4,1)	4 (4,1)	0,989
<i>pérdidas</i>	5			
Tabaquismo	42 (13,1)	22(9,9)	20 (20,4)	0,010
<i>pérdidas</i>	2			
HTA	249 (77,6)	181 (80,8)	68 (70,1)	0,035
DM	81 (25,2)	60 (26,8)	21 (21,4)	0,308
<i>pérdidas</i>	2			
Hiperlipidemia	131 (40,7)	83 (37,1)	48 (49,0)	0,045
ictus isquémico previo	46 (14,3)	34 (15,2)	12 (12,2)	0,505
FA previa	120 (37,3)	120 (54,1)	0 (0)	<0,001
cardiopatía isquémica	34 (10,6)	28 (12,5)	6 (6,2)	0,114
CHA ₂ DS ₂ VASC. Mediana (IRC)	5,0 (4,0-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	<0,001
Tratamiento al alta.				
Anticoagulantes	131 (44,6)	129 (64,8)	2 (2,1)	<0,001



antiagregación plaquetar	140 (47,5)	48 (24,1)	92 (95,8)	<0,001
Estatinas	115 (38,9)	58 (29,0)	57 (59,4)	<0,001
Antihipertensivos	197 (68,2)	140 (71,1)	57 (62,0)	0,121
<i>pérdidas</i>	28			
Actuación en fase aguda.				
Ictus del despertar	55 (17,1)	38 (17,0)	17 (17,3)	0,933
Terapia de revascularización				0,561
rtPA	78 (24,2)	52 (23,2)	26 (26,5)	
rtPA+trombectomía	21 (6,4)	16 (7,1)	5 (5,1)	
Trombectomía	3 (0,9)	3 (1,3)	0 (0)	
Ingreso en Unidad de Ictus.	175 (54,3)	122 (54,5)	53 (54,1)	0,172
Gravedad del ictus.				
mRS previo mediana (IRC)	0,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-1,0)	<0,001
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	7,0 (3,0-14,0)	9,0 (4,0-17,0)	5,0 (3,0-9,5)	<0,001
Clasificación topográfica.				
TACI	101 (31,8)	84 (37,7)	17 (17,9)	<0,001
PACI	143 (45,0)	97 (43,5)	46 (48,5)	
POCI	25 (7,9)	11 (4,9)	14 (14,7)	
LACI	49 (15,4)	31 (13,9)	18 (18,9)	
<i>pérdidas</i>	4			

Tabla 16: características basales de los pacientes ESUS en comparación con los ictus CE.

2.2.- Variables de neuroimagen.

El volumen de lesión fue significativamente menor en los sujetos ESUS que en los CE. También se observaron diferencias en los patrones de lesión y en los territorios vasculares afectados. Hubo menor proporción de sujetos con lesiones fragmentadas en un territorio vascular y de lesiones en el territorio superficial de la ACM en los sujetos ESUS (tabla 17).

No se detectaron diferencias en la proporción de lesiones vasculares crónicas según la puntuación de la escala Fazekas ni en la de Wahlund.

	Todos	CE	ESUS	p-valor
Total. n (%)	205	124 (60,5)	81 (39,5)	
DF volumen. Mediana (IRC) mL	5,7 (1,0- 23,5)	9,5 (1,6- 31,1)	2,9 (0,7- 12,1)	0,001
Patrones lesionales.				
Fragmentado en un territorio vascular	100 (48,8)	69 (55,6)	31 (38,3)	0,002
Múltiples territorios vasculares	24 (11,7)	12 (9,7)	12 (14,8)	
Cortical única	63 (30,7)	37 (29,8)	26 (32,1)	
Subcortical	18 (8,8)	6 (4,8)	12 (14,8)	
Territorios vasculares.				
ACA	10 (4,9)	6 (4,8)	4 (4,9)	0,870
ACM, superficial	161 (78,5)	115 (92,7)	46 (56,7)	<0,001
ACM, profundo	77 (37,6)	44 (35,5)	33 (40,7)	0,955
ACP	18 (8,8)	10 (8,1)	8 (9,9)	0,528
Tronco encéfalo	6 (2,9)	1 (0,8)	5 (6,2)	0,019
Cerebelo	15 (7,3)	4 (3,2)	11 (13,6)	0,003
Lesiones vasculares crónicas.				
Lesión cortical crónica previa <i>pérdidas</i>	43 (22,1) 10	27 (23,3)	16 (20,3)	0,617
Infarto lacunar crónico <i>pérdidas</i>	37 (19,2) 10	18 (15,7)	19 (24,4)	0,132
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0- 2,0)	1,0 (0,0- 2,0)	1,0 (0,0- 1,0)	0,778
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0- 2,0)	1,0 (0,0- 2,0)	1,0 (0,0- 2,0)	0,285
Escala Wahlund	4,0 (2,0- 9,0)	5,0 (2,0- 9,0)	4,0 (1,0- 8,5)	0,516

Tabla 17: Características de neuroimagen.

2.3.- Biomarcadores.

La concentración de NSE, IL-6, NT-proBNP, hs-CRP y troponina, como se indica en tabla 18, fue significativamente menor en los sujetos con ESUS. En cambio, los niveles tanto de TG, LDL, de colesterol total como de colesterol no HDL fueron mayores entre los sujetos ESUS. La ratio colesterol total/HDL también fue mayor en los sujetos ESUS pero no se observaron diferencias significativas en la ratio TG/HDL.



	Todos	CE	ESUS	p-valor
LDL (mg/dL)	99,0 (80,5-120,5)	97,0 (78,0-118,0)	101,0 (86,0-129,0)	0,057
HDL (mg/dL)	45,0 (38,0-53,0)	46,0 (39,0-53,0)	45,0 (36,0-53,0)	0,595
TG (mg/dL)	105,0 (82,0-136,0)	101,0 (80,0-132,0)	112,0 (86,0-152,0)	0,095
colesterol total (mg/dL)	167,5 (143,8-195,0)	162,0 (142,5-191,0)	175,5 (148,0-200,0)	0,042
Colesterol no HDL (mg/dL)	121,0 (99,0- 146,0)	116,0 (99,0-141,0)	126,0 (104-160,0)	<0,001
Ratio colesterol total/HDL	3,7 (3,1-4,4)	3,6 (3,1-4,3)	4,0 (3,2-4,7)	<0,001
Ratio TG/HDL	2,3 (1,7-3,6)	2,3 (1,6-3,2)	2,3 (1,8-4,0)	0,279
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	8,2 (6,8-10,0)	8,1 (6,8-9,9)	8,5 (6,7-9,8)	0,612
Fibrinógeno (g/L)	4,6 (4,0-5,4)	4,7 (4,2-5,4)	4,4 (3,7-5,4)	0,162
NSE (ng/mL)	12,2 (9,7-17,9)	13,0 (9,9-19,0)	11,3 (9,3-15,9)	0,028
IL6 (pg/dL)	9,2 (5,8-20,4)	11,7 (6,7-24,3)	7,3 (4,9-12,2)	0,019
NT-proBNP (pg/mL)	892,6 (332,8-1896,5)	1284 (566,5-2331,0)	299,6 (115,1-893,0)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,6 (2,2-14,2)	6,8 (2,7-18,4)	3,1 (7,9-18,1)	<0,001
Troponina (pg/mL)	17,9 (9,8-31,6)	18,9 (11,7-32,7)	13,5 (6,8-26,6)	0,001

Tabla 18: Concentración de Biomarcadores y perfil lipídico.

Las curvas COR para la obtención de sensibilidades y especificidades de los diferentes BM para predecir una etiología CE se indican en la tabla siguiente (tabla 19).

Únicamente, NT-proBNP ofrece un área bajo la curva (ABC) superior a 0,7.

	ABC	IC 95%	p-valor
NSE	0,58	0,51-0,65	0,024
IL6	0,66	0,59-0,72	<0,001
NT-proBNP	0,77	0,70-0,83	<0,001
hs-CRP	0,65	0,59-0,72	<0,001
Troponina	0,61	0,53-0,68	0,002

Tabla 19: Área bajo la curva de los biomarcadores relacionados con la etiología Cardioembólica.

3.- COMPARACIÓN ENTRE SUJETOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR CONOCIDA, NUEVO DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR Y SUJETOS CON ICTUS NO LACUNAR DE MECANISMO EMBÓLICO.

3.1.- Variables demográficas y clínicas.

Teniendo en cuenta que el principal diagnóstico a plantear en pacientes con ictus indeterminado no lacunar de mecanismo embólico es la FA, comparamos las características de los pacientes a quienes se les diagnosticó esta condición como principal fuente de cardioembolismo mayor con la de los sujetos con criterios ESUS. Así, comparamos 120 sujetos con antecedente de FA con 78 sujetos con nuevo diagnóstico de FA y 98 sujetos que cumplían los criterios ESUS.

Los sujetos ESUS fueron significativamente más jóvenes que los sujetos con FA de nuevo diagnóstico o de novo y que los sujetos con FA conocida. Hubo predominio significativo de mujeres en los grupos de FA. Por lo que refiere a la distribución de los factores de riesgo vascular, sólo hubo diferencias significativas en el tabaquismo que fue más frecuente en los sujetos ESUS.

La gravedad del ictus, medida mediante la escala NIHSS, y el estado funcional previo, según la puntuación en la escala mRS, fue peor en los sujetos con FA conocida y FA de nuevo diagnóstico que en los sujetos ESUS. Igualmente, la proporción de pacientes clasificados como TACI fue mayor en los sujetos con FA conocida y de nuevo diagnóstico. En cambio, fue a los sujetos ESUS y a los sujetos con nuevo diagnóstico de FA a quienes se les indicó una estrategia de reperfusión con mayor frecuencia. El valor en la escala CHA₂DS₂VASC fue mayor en los sujetos con FA conocida que en el resto de grupos.



	Todos	FA conocida	FA novo	ESUS	p-valor
Total. n (%)	296	120 (40,5)	78 (26,4)	98 (33,1)	
Edad. Media (DE) años	77,2 (10,4)	81,1 (8,1)	78,0 (9,0)	71,8 (11,8)	<0,001
Características basales.					
Sexo femenino	153 (51,7)	76 (63,3)	37 (47,4)	40 (40,8)	0,003
Alcoholismo	11 (3,8)	2 (1,7)	5 (6,5)	4 (4,1)	0,217
<i>Pérdidas</i>	3				
Tabaquismo	39 (13,2)	6 (5,0)	13 (16,7)	20 (20,4)	0,002
<i>Pérdidas</i>	1				
Hipertensión arterial	228 (77,3)	98 (81,7)	62 (79,5)	68 (70,1)	0,112
Diabetes mellitus	74 (25,0)	28 (23,3)	25 (32,1)	21 (21,4)	0,233
Hiperlipidemia	122 (41,2)	44 (36,7)	30 (38,5)	48 (49,0)	0,157
ictus isquémico previo	40 (13,5)	20 (16,7)	8 (10,3)	12 (12,2)	0,411
FA previa	120 (40,5)	120 (100)	0 (0)	0 (0)	<0,001
cardiopatía isquémica	26 (8,8)	14 (11,7)	6 (7,7)	6 (6,2)	0,338
<i>pérdidas</i>	1				
CHA ₂ DS ₂ VASC. Mediana (IRC)	5,0 (4,0- 6,0)	6,0 (5,0- 6,0)	5,0 (5,0- 6,0)	5,0 (4,0- 6,0)	<0,001
Tratamiento al alta.					
Anticoagulantes	114 (42,4)	67 (64,4)	45 (64,3)	2 (2,1)	<0,001
Antiagregantes plaquetarios	131 (48,3)	20 (19,2)	19 (26,8)	92 (95,8)	<0,001
Estatinas	103 (38,0)	23 (22,1)	23 (32,4)	57 (59,4)	<0,001
Antihipertensivos	178 (67,4)	73 (72,3)	48 (67,6)	57 (62,0)	0,311
<i>pérdidas</i>	15				
Actuación en fase aguda.					
ictus del despertar	50 (16,9)	21 (17,5)	12 (15,4)	17 (17,3)	0,917
terapia de revascularización					0,001
rtPA	73 (24,7)	25 (20,8)	22 (28,2)	26 (26,5)	
rtPA+	20 (6,8)	2 (1,7)	13 (16,7)	5 (5,1)	
trombectomía					
trombectomía	3 (1,0)	2 (1,7)	1 (1,3)	0 (0)	
ingreso en Unidad de Ictus	166 (56,1)	63 (52,5)	50 (64,1)	53 (54,1)	0,025
Gravedad del ictus.					
mRS previo mediana (IRC)	0,0 (0,0- 1,0)	0,0 (0,0- 2,0)	0,0 (0,0- 1,0)	0,0 (0,0- 1,0)	<0,001
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	7,0 (3,0- 14,0)	9,0 (4,0- 17,0)	7,0 (4,0- 16,0)	5,0 (3,0- 9,5)	<0,001
Clasificación topográfica.					
TACI	92 (31,5)	48 (40,3)	27 (34,6)	17 (17,9)	0,004
PACI	134 (45,9)	53 (44,5)	35 (44,9)	46 (48,5)	
POCI	24 (8,2)	4 (3,4)	6 (7,7)	14 (14,7)	
LACI	42 (14,4)	14 (11,8)	10 (12,8)	18 (18,9)	
<i>desconocido</i>	4				

Tabla 20: Características clínicas entre pacientes FA de novo, conocida y ESUS.

3.2.- Variables de neuroimagen.

De forma similar a la gravedad inicial del ictus, los sujetos con antecedente conocido de FA fueron los que tuvieron un volumen de infarto mayor, seguidos por los sujetos con FA de nuevo diagnóstico y los sujetos ESUS.

El patrón de lesión difirió entre los tres grupos. Las lesiones fragmentadas en un territorio vascular fueron más frecuentes entre los sujetos con FA conocida y de nuevo diagnóstico. De la misma manera, el territorio vascular superficial de la ACM fue el más afectado entre los sujetos con FA conocida y de nuevo diagnóstico.

Las lesiones crónicas compatibles con infartos de características lacunares fueron más frecuentes entre los sujetos ESUS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la puntuación de las diferentes escalas de leucoaraiosis.

	Todos	FA conocida	FA novo	ESUS	p-valor
Total. n (%)	187	58 (31,0)	48 (25,7)	81 (43,3)	
DF volumen. Mediana (ICR) mL	5,7 (1,0-23,5)	15,4 (2,5-36,1)	8,7 (1,8-23,4)	2,9 (0,7-12,1)	0,001
Patrones lesión en difusión.					
Fragmentado en un territorio vascular	91 (48,7)	34 (58,6)	26 (54,2)	31 (38,3)	0,012
Múltiples territorios vasculares	22 (11,8)	7 (12,1)	3 (6,2)	12 (14,8)	
Cortical única	56 (29,9)	12 (20,7)	18 (37,5)	26 (32,1)	
Subcortical	18 (9,6)	5(8,6)	1 (2,1)	12 (14,8)	
Territorios vasculares.					
ACA	10 (5,3)	5 (8,6)	1 (2,1)	4 (4,9)	0,402
ACM, superficial	144 (77,0)	58 (100,0)	40 (83,3)	46 (56,8)	0,001
ACM, profundo	59 (31,6)	21 (36,2)	12 (25,0)	26 (32,1)	0,675
ACP	17 (9,1)	5 (8,6)	4 (8,3)	8 (9,9)	0,880
Tronco encéfalo	6 (3,2)	0 (0,0)	1 (2,1)	5 (6,2)	0,087
Cerebelo	14 (7,5)	0 (0,0)	3 (6,2)	11 (13,6)	0,007



Lesiones vasculares crónicas.					
Lesión cortical crónica previa	38 (21,2)	9 (17,0)	13 (27,7)	16 (20,3)	0,411
<i>Pérdidas</i>	8				
Infarto lacunar crónico	31 (17,5)	4 (7,7)	8 (17,0)	19 (24,4)	0,050
<i>Pérdidas</i>	10				
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,1-2,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,704
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,464
Escala Wahlund	4,0 (2,0-9,0)	4,0 (0,0-7,5)	6,0 (2,0-10,0)	4,0 (1,0-8,5)	0,376

Tabla 21: Características de neuroimagen.

3.3.- Biomarcadores.

No hubo diferencias significativas en el perfil lipídico de los tres grupos de pacientes. En cambio, sí que se observaron en las concentraciones de NSE, IL-6, NT-proBNP, hs-CRP y troponina. En todos los BM anteriormente citados la concentración fue mayor en los sujetos con FA conocida como se indica en la siguiente tabla (tabla 22).

	Todos	FA conocida	FA novo	ESUS	p-valor
LDL (mg/dL)	99,0 (80,5-120,5)	99,0 (82,0-118,0)	96,0 (82,0-116,0)	101,0 (86,0-129,0)	0,251
HDL (mg/dL)	45,0 (38,0-53,0)	46,0 (39,0-53,0)	44,0 (35,0-54,0)	45,0 (36,0-53,0)	0,484
TG (mg/dL)	105,0 (82,0-136,0)	101,0 (80,0-132,0)	128,0 (99,0-175,0)	112,0 (86,0-152,0)	0,288
Colesterol total (mg/dL)	167,5 (143,8-195,0)	167,5 (142,5-191,0)	162,0 (147,0-195,0)	175,5 (148,0-200,0)	0,211
Colesterol no HDL (mg/dL)	121,5 (102,3-148,8)	121,0 (102,0-145,0)	114,0 (101,0-141,5)	126,0 (104,0-160,0)	0,249
Ratio colesterol total/HDL	3,7 (3,1-4,4)	3,7 (3,2-4,3)	3,6 (3,0-4,0)	4,0 (3,2-4,7)	0,112
Ratio TG/HDL	2,3 (1,7-3,6)	2,3 (1,7-3,2)	2,3 (1,7-3,0)	2,3 (1,8-4,0)	0,558
Leucocitos (x 10⁹/L)	8,2 (6,8-10,0)	8,1 (6,6-10,1)	8,4 (7,4-9,9)	8,5 (6,7-9,8)	0,597
Fibrinógeno (g/L)	4,6 (4,0-5,4)	4,7 (4,2-5,4)	4,6 (4,0-5,3)	4,4 (3,7-5,4)	0,163
NSE (ng/mL)	12,2 (9,7-17,9)	13,1 (10,2-19,3)	12,8 (9,7-18,1)	11,3 (9,3-15,9)	0,078

IL6 (pg/dL)	9,2 (5,8- 20,4)	11,9 (7,4- 25,3)	9,6 (6,6- 19,9)	7,3 (4,9- 12,2)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	892,6 (332,8- 1896,5)	1448,0 (688,7- 2831,0)	971,3 (419,2- 1775,0)	299,6 (115,1- 893,0)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,6 (2,2- 14,2)	7,9 (2,6- 18,1)	6,5 (3,0- 19,6)	3,1 (7,9- 18,1)	<0,001
Troponina (pg/mL)	17,9 (9,8- 31,6)	18,2 (11,3- 32,8)	20,1 (11,2- 30,1)	13,5 (6,8- 26,6)	0,014

Tabla 22: Niveles de biomarcadores y perfil lipídico.

3.4.- Variables ecocardiográficas.

En relación a las variable ecocardiográficas, observamos diferencias estadísticamente significativas entre el diámetro de la aurícula izquierda de los sujetos con FA conocida y la de los sujetos con FA de nuevo diagnóstico o los sujetos ESUS como muestran la tabla 23 y la figura 13.

	Todos	FA conocida	FA de novo	ESUS	p-valor
Diámetro de la aurícula izquierda, mediana (IRC) mm	45,0 (38,8- 50,3)	50,0 (46,0- 56,0)	43,0 (37,0- 50,0)	41,0 (36,0- 45,0)	<0,001

Tabla 23: Diámetro de la aurícula izquierda entre los diferentes grupos.

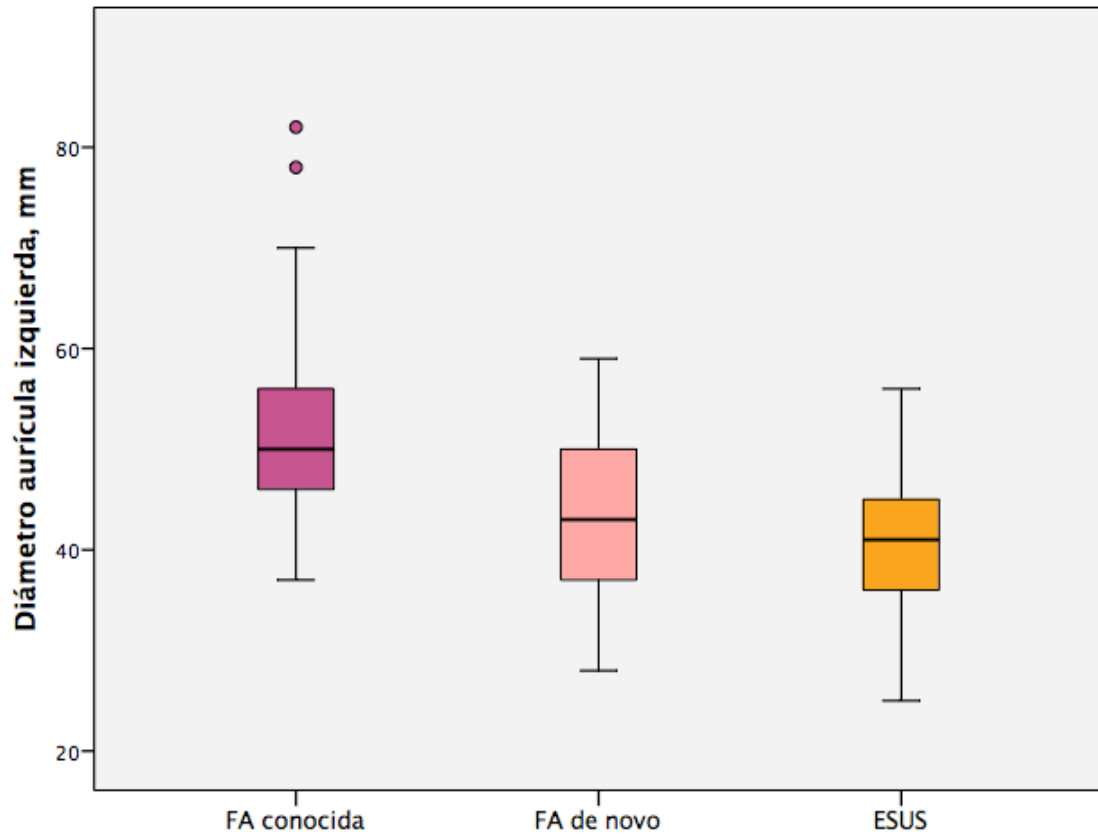


Figura 13: Comparación del diámetro de la aurícula izquierda.

4.- COMPARACIÓN ENTRE LOS SUJETOS CON NUEVO DIAGNÓSTICO DE FIBRILACIÓN AURICULAR Y EN SUJETOS CON ICTUS NO LACUNAR DE MECANISMO EMBÓLICO.

En 78 sujetos (16,0%) de los 488 incluidos en el estudio se detectó una FA no conocida. Como muestra la gráfica tipo Kaplan-Meier (figura 14), el 95% de pacientes fueron diagnosticados de FA de novo durante la primera semana de seguimiento, siendo el ECG de urgencias y la monitorización-ECG la técnica de mayor probabilidad de detección. En la tabla 24 se indican las formas de nuevo diagnóstico de FA.

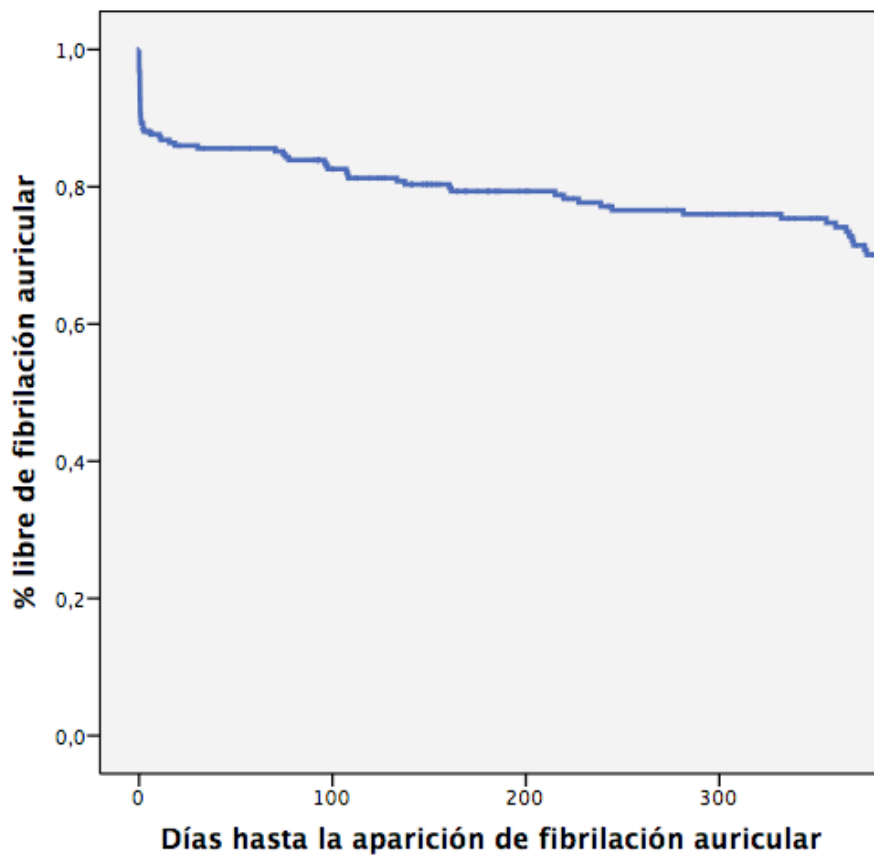


Figura 14: Gráfica Kaplan Meier que indica el tiempo hasta el nuevo diagnóstico de fibrilación auricular.



Forma	N (%)
ECG de urgencias	36 (46,2%)
Holter ECG durante ingreso	2 (2,6)
Monitorización ECG	36 (47,4%)
ECG de revisión	3 (3,8)
Holter ECG ambulatorio	1 (1,3)

Tabla 24: pruebas diagnósticas que detectaron nuevo diagnóstico de FA.

4.1.- Variables demográficas y clínicas.

Tal como se muestra en la tabla 25, cuando se compararon los sujetos con FA de nuevo diagnóstico con los sujetos ESUS se continuaron observando diferencias estadísticamente significativas en la edad y en la gravedad inicial de los síntomas. Los sujetos ESUS fueron más jóvenes, sufrieron un ICI menos grave y presentaron una menor proporción de ictus con semiología tipo TACI. La puntuación en la escala CHA₂DS₂VASC fue significativamente mayor con un ABC de 0,64 (IRC 0,55-0,72).

	Todos	FA novo	ESUS	p-valor
Total. n (%)	176	78 (44,3)	98 (55,7)	
Edad. Media (DE) años	74,6 (11,0)	78,0 (9,0)	71,8 (11,8)	<0,001
Características basales.				
Sexo femenino	77 (43,8)	37 (47,4)	40 (40,8)	0,379
Alcoholismo	9 (5,2)	5 (6,5)	4 (4,1)	0,483
Pérdidas	2			
tabaquismo	33 (18,8)	13 (16,7)	20 (20,4)	0,528
Hipertensión arterial	130 (74,3)	62 (79,5)	68 (70,1)	0,158
Diabetes mellitus	46 (26,1)	25 (32,1)	21 (21,4)	0,111
Hiperlipidemia	78 (44,3)	30 (38,5)	48 (49,0)	0,163

Ictus isquémico previo	20 (11,4)	8 (10,3)	12 (12,2)	0,336
FA previa	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
cardiopatía isquémica	12 (6,9)	6 (7,7)	6 (6,2)	0,695
<i>pérdidas</i>	1			
CHA ₂ DS ₂ VASC	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (5,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,002
Tratamiento al alta.				
Anticoagulantes	47 (28,5)	45 (64,3)	2 (2,1)	<0,001
Antiagregantes plaquetarios	111 (66,5)	19 (26,8)	92 (95,8)	<0,001
Estatinas	80 (47,9)	23 (32,4)	57 (59,4)	0,001
Antihipertensivos	105 (64,4)	48 (67,6)	57 (62,0)	0,311
<i>Pérdidas</i>	11			
Actuación en fase aguda.				
Ictus del despertar	29 (16,5)	12 (15,4)	17 (17,3)	0,727
Terapia de revascularización				
rtPA	48 (27,3)	22 (28,2)	26 (26,5)	0,037
rtPA+trombectomía	18 (10,2)	13 (16,7)	5 (5,1)	
Trombectomía	1 (0,6)	1 (1,3)	0 (0)	
Ingreso en Unidad de Ictus	103 (58,5)	50 (64,1)	53 (54,1)	0,340
Severidad del ictus.				
mRS previo mediana (IRC)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,048
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	6,5 (3,0-11,0)	7,0 (4,0-16,0)	5,0 (3,0-9,5)	0,027
Clasificación topográfica.				
TACI	44 (25,4)	27 (34,6)	17 (17,9)	0,054
PACI	81 (46,8)	35 (44,9)	46 (48,5)	
POCI	20 (11,6)	6 (7,7)	14 (14,7)	
LACI	28 (16,2)	10 (12,8)	18 (18,9)	
<i>desconocido</i>	3			

Tabla 25: Características clínicas entre pacientes FA novo y ESUS.

4.2.- Variables de Neuroimagen

En la tabla 26 se muestran las características radiológicas de los dos grupos. Los sujetos ESUS sufrieron infartos cerebrales menos extensos que los sujetos con FA de nuevo diagnóstico.

Igualmente, el patrón de lesión diferenció los dos grupos. Así, los sujetos con FA de novo presentaron en mayor proporción lesiones fragmentadas en el mismo territorio vascular, siendo el territorio superficial de la ACM el más frecuentemente afectado.



No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las lesiones isquémicas crónicas ni en el análisis de leucaraiosis según la puntuación de las diferentes escalas utilizadas.

	Todos	FA novo	ESUS	p-valor
Total. n (%)	129	48 (37,2)	81 (62,8)	
DF volumen. Mediana (ICR) mL	3,8 (0,9-15,3)	8,7 (1,8-23,4)	2,9 (0,7-12,1)	0,042
Patrones lesión en difusión.				
Fragmentado en un territorio vascular	57 (44,2)	26 (54,2)	31 (38,3)	0,013
Múltiples territorios vasculares	15 (11,6)	3 (6,2)	12 (14,8)	
Cortical única	44 (34,1)	18 (37,5)	26 (32,1)	
Subcortical	13 (11,4)	1 (2,1)	12 (14,8)	
Territorios vasculares.				
ACA	5 (3,9)	1 (2,1)	4 (4,9)	0,391
ACM, superficial	86 (66,7)	40 (83,3)	46 (56,8)	0,011
ACM, profundo	38 (29,4)	12 (25,0)	26 (32,1)	0,417
ACP	12 (9,3)	4 (8,3)	8 (9,9)	0,754
Tronco encéfalo	6 (4,6)	1 (2,1)	5 (6,2)	0,280
Cerebelo	14 (10,8)	3 (6,2)	11 (13,6)	0,196
Lesiones vasculares crónicas.				
Lesión cortical crónica previa	29 (23,0)	13 (27,7)	16 (20,3)	0,340
<i>Pérdidas</i>	3			
Infarto lacunar crónico	27 (21,6)	8 (17,0)	19 (24,4)	0,334
<i>Pérdidas</i>	3			
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,1-2,0)	1,0 (0,0-1,0)	0,488
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,209
Escala Wahlund	4,0 (2,0-10,0)	6,0 (2,0-10,0)	4,0 (1,0-8,5)	0,235

Tabla 26: Características radiológicas.

4.3.- Biomarcadores.

Los sujetos ESUS tendieron a tener niveles de LDL mayores que los de los sujetos con FA de nuevo diagnóstico. En cambio, presentaron concentraciones menores de NSE, NT-proBNP, IL-6, hs-CRP y troponina.

	Todos	FA novo	ESUS	p-valor
LDL (mg/dL)	100,0 (84,3-122,8)	96,0 (82,0-116,0)	101,0 (86,0-129,0)	0,097
HDL (mg/dL)	45,0 (38,3-53,0)	44,0 (35,0-54,0)	45,0 (36,0-53,0)	0,342
TG (mg/dL)	106,0 (83,5-140,5)	128,0 (99,0-175,0)	112,0 (86,0-152,0)	0,186
colesterol total (mg/dL)	169,0 (147,0-197,0)	162,0 (147,0-195,0)	175,5 (148,0-200,0)	0,171
Colesterol no HDL (mg/dL)	121,0 (99,0-146,0)	114,0 (101,0-141,5)	126,0 (104,0-160,0)	0,112
Ratio colesterol total/HDL	3,7 (3,1-4,4)	3,6 (3,0-4,0)	4,0 (3,2-4,7)	0,044
Ratio TG/HDL	2,3 (1,7-3,6)	2,3 (1,7-3,0)	2,3 (1,8-4,0)	0,298
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	8,4 (7,2-9,9)	8,4 (7,4-9,9)	8,5 (6,7-9,8)	0,687
Fibrinógeno (g/L)	4,5 (4,0-5,5)	4,6 (4,0-5,3)	4,4 (3,7-5,4)	0,122
NSE (ng/mL)	11,8 (9,5-16,9)	12,8 (9,7-18,1)	11,3 (9,3-15,9)	0,080
IL6 (pg/dL)	8,3 (5,5-15,4)	9,6 (6,6-19,9)	7,3 (4,9-12,2)	0,001
NT-proBNP (pg/mL)	524,4 (214,6-1368,0)	971,3 (419,2-1775,0)	299,6 (115,1-893,0)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,0 (2,0-11,1)	6,5 (3,0-19,6)	3,1 (7,9-18,1)	0,001
Troponina (pg/mL)	17,8 (8,7-28,3)	20,1 (11,2-30,1)	13,5 (6,8-26,6)	0,019

Tabla 27: Niveles de biomarcadores de los dos grupos.

En la siguiente tabla se observan los resultados del análisis mediante curvas COR. Tan sólo NT-proBNP mostró un ABC superior al 0,7 para el diagnóstico de FA de novo.

	ABC	IC 95%	p-valor
LDL	0,41	0,31-0,51	0,097
NSE	0,58	0,49-0,67	0,080
IL6	0,65	0,56-0,73	0,001
NT-proBNP	0,73	0,66-0,81	<0,001
hs-CRP	0,65	0,57-0,73	<0,001
Troponina	0,61	0,52-0,69	0,019

Tabla 28: Valores del área bajo la curva de los BM.



Teniendo en cuenta los resultados del ABC se estableció un punto de corte para el BM NT-proBNP de 215 pg/mL con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 40% (figura 15).

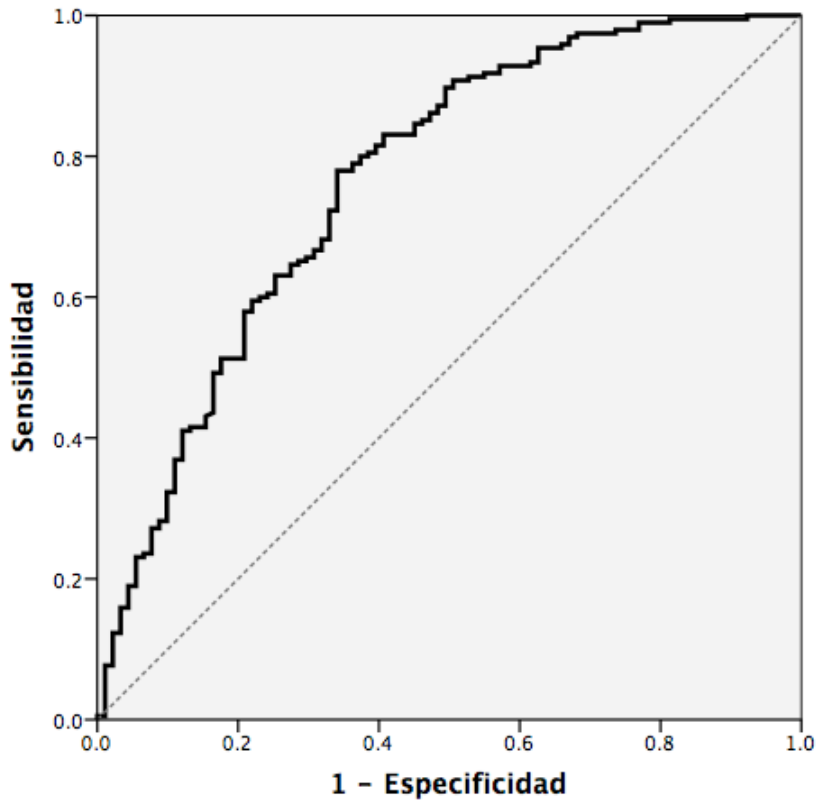


Figura 15: Área bajo la curva para NT-proBNP para FA de novo.

En la siguiente tabla se indica el análisis bivariado teniendo en cuenta los valores de NT-proBNP.

	Todos	FA de novo	ESUS	p-valor
NT-proBNP >215pg/mL	132 (75%)	73 (93,6)	59 (60,2)	<0,001

Tabla 29. Análisis bivariado en función del NT-proBNP.

En la tabla 30 se establece la distribución de los pacientes en función del punto de corte para NT-proBNP. Sólo el 6,4% de los pacientes con diagnóstico nuevo de FA tuvo niveles de NT-proBNP < 215 pg/mL. El valor predictivo negativo fue de 88,6%, mientras que el valor predictivo positivo fue de 55,3%.

Niveles proBNP	Fibrilación de nuevo diagnóstico	ESUS
<215 pg/mL	5 (6,4%)	39 (39,8%)
>215 pg/mL	73 (93,6%)	59 (60,2%)

Tabla 30: Distribución de los pacientes en función del punto de corte para ProBNP.

4.4.- Variables ecocardiográficas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el diámetro de la aurícula izquierda de los sujetos con nuevo diagnóstico FA y el de los sujetos con criterios ESUS. (tabla 31 y figura 16).

	Todos	FA de novo	ESUS	p-valor
Diámetro de la AI, mediana (IRC) mm	42,0 (36- 48)	43,0 (37,0-50,0)	41,0 (36,0- 45,0)	0,112

Tabla 31: Diámetro de la aurícula izquierda entre FA novo y ESUS.

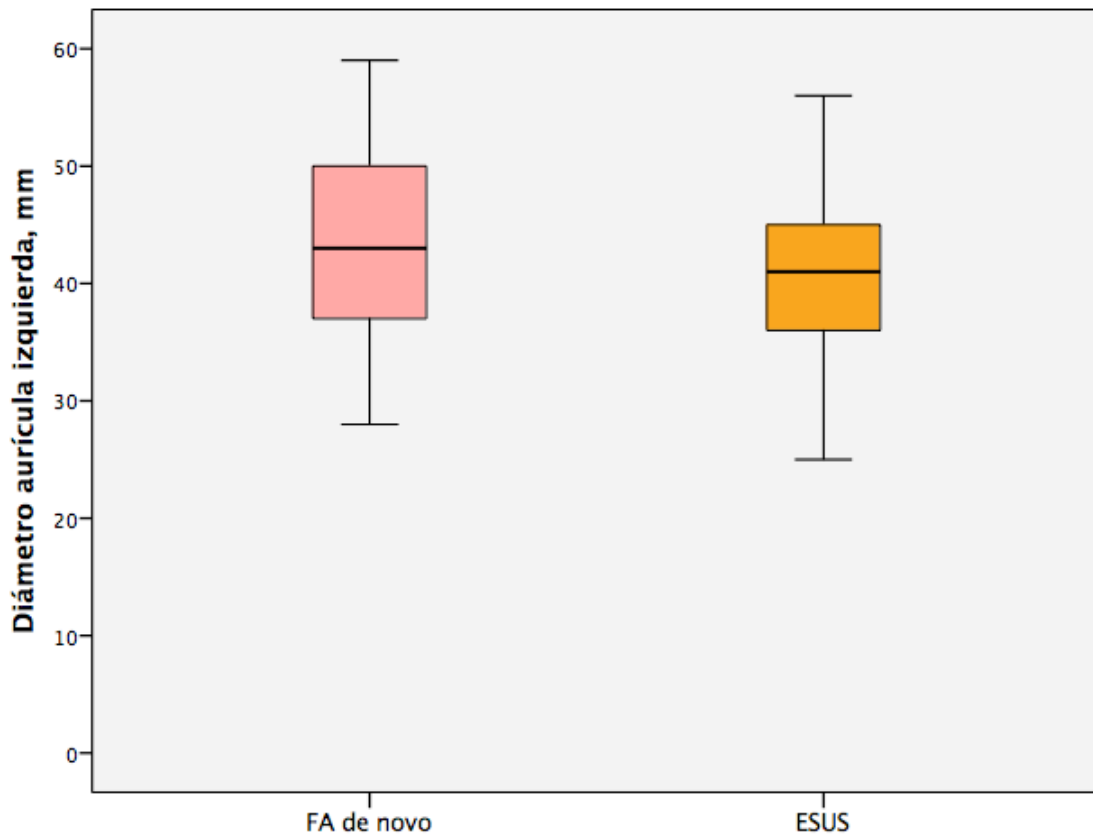


Figura 16: representación comparativa de la dilatación de AI en sujetos con FA de novo y ESUS.

4.5.- Predictores de nuevo diagnóstico de FA.

En la tabla siguiente se resumen los predictores de nuevo diagnóstico de FA. Como en el apartado anterior se incluyeron sujetos con diagnóstico final de ESUS y los sujetos con nuevo diagnóstico de FA. Se establecieron 4 modelos de predicción multivariante. El primero sólo incluyó variables clínicas asociadas al diagnóstico de FA; el segundo modelo añadió variables de neuroimagen; el tercer modelo combinó las variables clínicas y los BM; y el último modelo analizó todas las variables (tabla 32).

La edad fue un predictor de FA. Dentro de las variables radiológicas, destacamos el territorio superficial de la ACM y el patrón de lesión fragmentado en un territorio vascular. El predictor más importante fue el BM NT-ProBNP. En el modelo ajustado por edad, su *odds ratio* (OR) fue de 6,33 (IC 95%: 2,16-18,53), $p < 0,001$. Esto implicaría que un paciente con ictus indeterminado y NT-proBNP > 215 pg/ml, tendría un riesgo de detectar la FA de hasta 6,33 veces más que el paciente que no presenta estos valores.

Variable	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3		Modelo 4	
	OR (IC 95%)	p- valor	OR (IC 95%)	p- valor	OR (IC 95%)	p- valor	OR (IC 95%)	p- valor
Edad	1,06 (1,03- 1,10)	<0,001	1,04 (1,00- 1,08)	0,077	1,03 (0,99- 1,07)	0,115	0,99 (0,95- 1,04)	0,993
Volumen lesión	-	-	1,00 (0,99- 1,01)	0,607	-	-	1,00 (0,98- 1,01)	0,995
Territorio superficial ACM	-	-	2,30 (0,93- 5,52)	0,064	-	-	2,48 (0,94- 6,56)	0,068
Lesión fragmentada en un territorio	-	-	2,03 (0,93- 4,43)	0,077	-	-	1,53 (0,64- 3,68)	0,338
ProBNP>215 pg/ml	-	-	-	-	6,33 (2,16- 18,53)	0,001	29,93 (3,53- 254,42)	0,002

Tabla 32: Predictores de nuevo diagnóstico de FA entre los sujetos con ictus no lacunar sin etiología inicialmente definida.



5.- EVOLUCIÓN DE LOS SUJETOS CON ICTUS ISQUÉMICO NO LACUNAR DE MECANISMO EMBÓLICO.

5.1.- En comparación con los otros subtipos etiológicos.

Se consiguió establecer la puntuación en la escala mRS en todos los pacientes a los 7 días, y de 481 (98,6%) a los 90 días. También se estableció el riesgo de recurrencia de Icl al año de seguimiento. La mediana de mRs tanto a los 7 días como a los 90 días fue de 2,0 (IRC 1,0-4,0).

Como se muestra en las figura 17 y 18, hubo diferencias estadísticamente significativas en la puntuación en la escala mRS a los 7 y 90 días entre los diferentes subtipos etiológicos ($p < 0,001$). La discapacidad fue mayor entre los sujetos que sufrieron un Icl del subtipo CE.

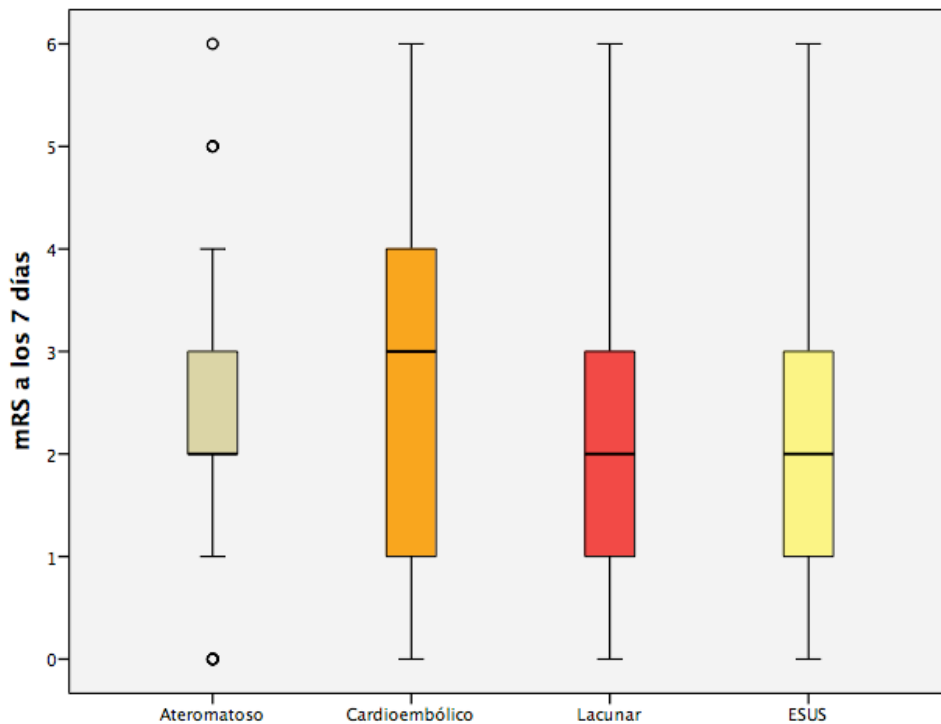


Figura 17: distribución de la puntuación mRs a los 7 días entre los diferentes subtipos etiológicos.

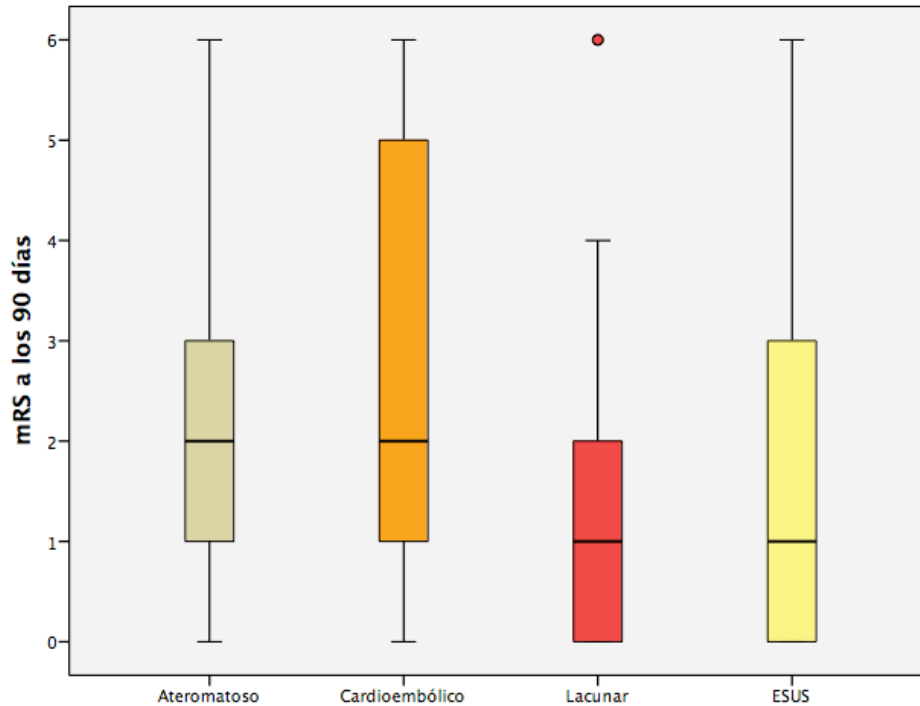


Figura 18: distribución de la puntuación mRs a los 90 días entre los diferentes subtipos etiológicos.

5.2.- En comparación con fibrilación auricular conocida y de nuevo diagnóstico.

Cuando se comparó la evolución de los pacientes teniendo en cuenta el hecho de tener un antecedente de FA, haber sido diagnosticado por primera vez de FA o bien considerarse un ESUS, también se observaron diferencias estadísticamente significativas tanto a los 7 como a los 90 días ($p < 0,001$). El grado de discapacidad fue peor entre los sujetos con FA conocida (figuras 19 y 20).

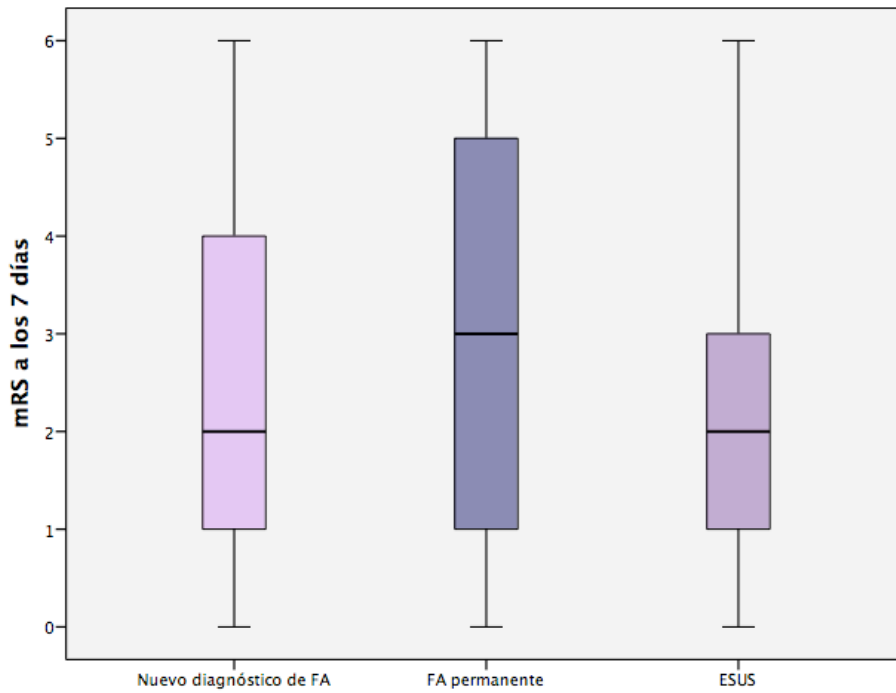


Figura 19: distribución de la puntuación mRs a los 7 días entre los grupos FA de nuevo diagnóstico, conocida y ESUS.

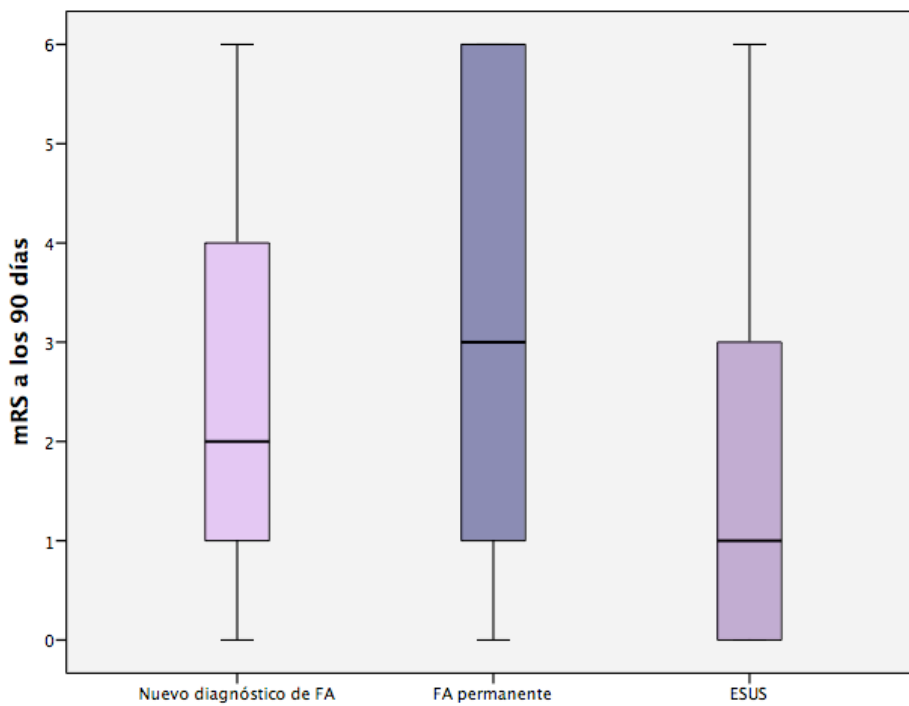


Figura 20: distribución de la puntuación mRs a los 90 días entre los grupos FA de nuevo diagnóstico, conocida y ESUS.

5.3.- Predictores de mala evolución.

5.3.1- En toda la cohorte.

Las variables clínicas asociadas a un mal pronóstico a los 90 días (mRs \geq 3) cuando se incluyeron a todos los pacientes fueron: la edad, el sexo femenino, la HTA, el antecedente de FA, la gravedad inicial según la escala NIHSS, el déficit neurológico en forma de TACI, la puntuación en la escala CHA₂DS₂VASC y la etiología CE (tabla 33).

	Todos	mRS<3	mRS \geq 3	p-valor
Total. n (%)	481	284 (59,0)	197 (41,0)	
Edad. Media (DE) años	75,0 (11,4)	71,6 (11,4)	79,9 (9,5)	<0,001
Características clínicas.				
sexo femenino	212 (44,1)	101 (35,6)	111 (56,3)	<0,001
Alcoholismo	29 (6,1)	25 (8,9)	4 (2,1)	0,002
<i>pérdidas</i>	5			
tabaquismo	90 (18,8)	66 (23,3)	24 (12,2)	0,002
<i>pérdidas</i>	2			
Hipertensión arterial	365 (76,0)	203 (71,7)	162 (82,2)	0,008
Diabetes mellitus	142 (29,6)	80 (28,3)	62 (31,6)	0,428
<i>pérdidas</i>	2			
Hiperlipidemia	205 (42,6)	128 (45,1)	77 (39,1)	0,192
ictus isquémico previo	64 (13,3)	31 (10,9)	33 (16,8)	0,015
FA previa	120 (24,9)	54 (19,0)	66 (33,5)	0,001
<i>pérdidas</i>	1			
cardiopatía isquémica	54 (11,2)	31 (10,9)	23 (11,7)	0,780
<i>pérdidas</i>	1			
CHA ₂ DS ₂ VASC	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	6,0 (5,0-6,0)	<0,001
Tratamiento al alta.				
Anticoagulantes	135 (30,3)	94 (33,8)	41 (24,6)	0,040
Antiagregantes plaquetarios	290 (65,0)	190 (67,9)	100 (60,2)	0,103
Estatinas	233 (52,1)	161 (57,5)	72 (43,1)	0,003
Antihipertensivos	297 (67,7)	189 (69,0)	108 (65,5)	0,445
<i>pérdidas</i>	36			
Actuación en fase aguda				
Ictus del despertar	80 (16,6)	44 (15,5)	36 (18,3)	0,421
Terapia de revascularización				0,266
rtPA	94 (19,5)	47 (16,5)	47 (23,0)	
rtPA + trombectomía	28 (5,8)	17 (6,0)	11 (5,6)	
Trombectomía	5 (1,0)	3 (1,1)	2 (1,0)	
Ingreso en Unidad de Ictus	249 (51,8)	145 (51,1)	104 (52,8)	0,451
Gravedad del ictus				
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	5,0 (3,0- 11,0)	4,0 (2,0-7,0)	11,0 (5,0-18,0)	<0,001



Clasificación topográfica				
TACI	119 (25,2)	27 (9,7)	92 (47,2)	<0,001
PACI	177 (37,5)	124 (44,8)	53 (27,2)	
POCI	49 (10,4)	35 (12,6)	14 (7,2)	
LACI	127 (26,9)	91 (32,9)	36 (18,5)	
desconocido	9			
Etiología				
AT	86 (17,9)	51 (18,0)	35 (17,8)	<0,001
CE	220 (45,7)	110 (38,7)	110 (55,8)	
Pequeño vaso	78 (16,2)	60 (21,1)	18 (9,1)	
ESUS	97 (20,2)	63 (22,2)	34 (17,3)	

Tabla 33: variables clínicas según el pronóstico mediante mRS en toda la cohorte de estudio.

En lo referente a las variables radiológicas, los sujetos con mala evolución tuvieron mayor volumen de lesión. También hubo diferencias estadísticamente significativas en función del patrón lesional. De tal manera que el patrón fragmentado en un territorio vascular y la afectación tanto en el territorio superficial como el profundo de la ACM, se asociaron a un peor pronóstico (Tabla 34).

	Todos	mRS<3	mRS>=3	p-valor
Total. n (%)	338	104 (30,8)	234 (69,2)	
DF volumen. Mediana (IRC) mL	2,5 (0,5-15,4)	1,4 (0,4-7,5)	12,9 (1,6-61,2)	<0,001
Patrones lesionales.				
Fragmentado en un territorio vascular	141 (41,7)	93 (39,7)	48 (46,2)	0,036
Múltiples territorios vasculares	28 (8,3)	15 (6,4)	13 (12,5)	
Cortical única	75 (22,2)	50 (21,4)	25 (24,0)	
Subcortical	19 (5,6)	16 (6,8)	3 (2,9)	
Perforantes	75 (22,2)	60 (25,6)	15 (14,4)	
Territorios vasculares.				
Arteria cerebral anterior	12 (3,5)	6 (2,6)	6 (5,4)	0,187
ACM, superficial	202 (56,6)	125 (51,7)	77 (67,0)	0,006
ACM, profundo	108 (30,8)	58 (24,4)	50 (44,2)	<0,001
Perforantes	47 (13,6)	38 (16,2)	9 (8,1)	0,040
Arteria cerebral posterior	25 (7,2)	15 (6,4)	10 (9,0)	0,378
Tronco encéfalo	35 (10,1)	21 (9,0)	14 (12,5)	0,309
Cerebelo	21 (6,1)	14 (6,0)	7 (6,3)	0,907
Lesiones vasculares crónicas.				
Lesión cortical crónica	56 (17,3)	35 (15,7)	21 (21,0)	0,244

previa				
Infarto lacunar crónico	81 (25,0)	52 (23,2)	29 (29,0)	0,267
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,437
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,540
Escala Wahlund	5,0 (2,0-9,0)	4,0 (2,0-8,0)	5,0 (1,5-10,0)	0,428

Tabla 34: Variables de neuroimagen en función del pronóstico de toda la cohorte.

También se observaron diferencias significativas en el perfil lipídico y de BM en los sujetos con mal pronóstico. Los niveles bajos de LDL, colesterol total, colesterol no HDL y de la ratio colesterol total/HDL se asociaron a un peor pronóstico, al igual que los niveles elevados de leucocitos, NSE, IL-6, NT-proBNP, hs-CRP y troponina (tabla 35). Sin embargo, ningún BM mostró un ABC superior a 0,7 (tabla 36).

	Todos	mRS<3	mRS≥3	p-valor
LDL (mg/dL)	103,0 (81,0-125,0)	111,5 (86,0-131,0)	92,0 (72,5-114,0)	<0,001
HDL (mg/dL)	44,0 (36,0-53,0)	45,0 (36,0-52,0)	42,5 (37,0-53,0)	0,896
TG (mg/dL)	112,5 (84,3-151,5)	115,0 (88,0-152,0)	111,0 (82,5-151,5)	0,563
colesterol total (mg/dL)	170,0 (145,0-199,0)	179,5 (150,0-203,5)	162,0 (141,0-183,0)	<0,001
Colesterol no HDL (mg/dL)	126,0 (101,0-153,0)	134,0 (106,5-161,0)	112,0 (96,0-137,5)	<0,001
Ratio colesterol total/HDL	3,9 (3,2-4,7)	4,0 (3,3-4,8)	3,7 (3,0-4,4)	0,007
Ratio TG/HDL	2,5 (1,8-3,9)	2,5 (1,9-3,8)	2,5 (1,6-3,9)	0,618
Leucocitos (x 10⁹/L)	8,3 (6,7-10,1)	8,0 (6,6-9,7)	8,7 (7,0-10,4)	0,007
Fibrinógeno (g/L)	4,6 (4,0-5,3)	4,4 (3,8-5,0)	4,6 (4,0-5,2)	0,071
NSE (ng/mL)	11,7 (9,4-16,5)	11,0 (9,3-16,0)	13,0 (9,9-19,3)	0,002
IL6 (pg/dL)	8,6 (4,9-16,1)	6,7 (4,1-12,7)	11,1 (7,4-24,3)	<0,001



NT-proBNP (pg/mL)	467,1 (145,7-1478,5)	317,9 (100,0-1024,0)	893,1 (384,3-1869,0)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,2 (2,0-12,9)	3,8 (1,8-10,0)	5,2 (2,3-16,6)	0,002
Troponina (pg/mL)	14,0 (8,0-26,2)	11,6 (6,7-21,7)	20,3 (13,0-32,8)	<0,001

Tabla 35: perfil lipídico y biomarcadores según la evolución de toda la cohorte.

	ABC	IC 95%	p-valor
LDL	0,36	0,30-0,43	<0,001
Colesterol total	0,39	0,33-0,45	<0,001
Colesterol no HDL	0,37	0,31-0,43	<0,001
Ratio colesterol total/HDL	0,41	0,35-0,47)	0,001
Leucocitos	0,57	0,52-0,63	0,007
Fibrinógeno	0,58	0,50-0,66	0,047
NSE	0,59	0,53-0,65	0,002
IL6	0,68	0,63-0,73	<0,001
NT-proBNP	0,68	0,63-0,73	<0,001
hs-CRP	0,61	0,54-0,70	0,005
Troponina	0,65	0,57-0,72	<0,001

Tabla 36: Área bajo la curva de los biomarcadores relacionados con el mal pronóstico.

En la tabla 37 se indican los predictores de mal pronóstico en los diferentes modelos analizados. Se establecieron 4 modelos. En el primero se analizaron las variables clínicas; en el segundo, sólo se incluyeron las variables de neuroimagen; en el tercero, se realizó la combinación de todas ellas. En estos modelos la edad y el volumen de lesión persistieron como predictores independientes de mal pronóstico. En el cuarto modelo de regresión, la escala CHA₂DS₂VASC demostró su protagonismo predictivo.

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Edad, media (DE) años	1,06 (1,04-1,09) p ≤ 0,001	-	1,08 (1,04-1,11) p<0,001	-
Sexo femenino	1,46 (0,93-2,28) p=0,098	-	1,60 (0,89-2,87) p=0,113	-
HTA	1,19 (0,70-2,03) p=0,522	-	1,15 (0,56-2,38) p=0,701	-
FA	0,87 (0,45-1,67) p=0,678	-	0,46 (0,18-1,20) p=0,112	-
CHA ₂ DS ₂ VASC	-	-	-	1,45 (1,17-1,80) p=0,001
NIHSS inicial	1,13 (1,07-1,19) p<0,001	-	1,05 (0,97-1,14) p=0,249	1,06 (1,00-1,12) p=0,059
TACI	1,72 (0,79-3,73) p=0,169	-	0,88 (0,27-2,86) p=0,829	-
Etiología CE	0,82 (0,46-1,46) p=0,503	-	0,79 (0,36-1,73) 0,555	-
Volumen lesión	-	1,04 (1,03-1,06) p<0,001	1,05 (1,03-1,07) p<0,001	1,03 (1,02-1,05) p<0,001
Patrón fragmentado	-	1,30 (0,73-2,32) p=0,379	1,01 (0,55-1,89) p=0,964	-
Territorio superficial ACM	-	0,64 (0,35-1,19) p=0,159	0,57 (0,29-1,15) p=0,117	-

Tabla 37: diferentes modelos de predicción de mal pronóstico.

5.3.2- En sujetos ESUS.

La tabla 38 muestra el análisis pronóstico bivariado de las diferentes variables clínicas en el grupo de los sujetos ESUS. Tanto la edad, el sexo femenino, la gravedad inicial del ictus, la forma de presentación clínica tipo TACI como la puntuación en la escala CHA₂DS₂VASC se asociaron a mal pronóstico definido como una puntuación en la escala mRS igual o superior a 3 a los 90 días de seguimiento.

	Todos	mRS<3	mRS>=3	p-valor
Total. n (%)	97	63 (64,9)	34 (35,1)	
Edad. Media (DE) años	71,9 (11,8)	69,7 (12,3)	76,0 (9,6)	<0,001
Características basales.				
sexo femenino	40 (41,2)	22 (34,9)	18 (52,9)	0,085
Alcoholismo	3 (3,1)	3 (4,8)	0 (0)	0,193
pérdidas	1			
tabaquismo	19 (19,6)	13 (20,6)	6 (17,6)	0,724
HTA	67 (69,9)	40 (64,5)	27 (79,4)	0,128



DM	21 (21,6)	15 (23,8)	6 (17,6)	0,482
Hiperlipidemia	47 (48,5)	33 (52,4)	14 (41,2)	0,292
Ictus isquémico previo	12 (12,4)	8 (12,7)	4 (11,8)	0,966
Cardiopatía isquémica	6 (6,2)	4 (6,3)	2 (6,1)	0,956
<i>pérdidas</i>	1			
CHA ₂ DS ₂ VASC	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-6,0)	5,0 (5,0-6,0)	0,016
Tratamiento al alta.				
Anticoagulantes	2 (2,1)	1 (3,1)	1 (1,6)	0,630
Estatinas	57 (60,0)	38 (60,3)	19 (59,4)	0,929
Antiagregantes plaquetarios	92 (96,8)	30 (93,8)	62 (98,4)	0,219
Antihipertensivos	56 (61,5)	35 (59,3)	21 (65,6)	0,555
<i>Pérdidas</i>	6			
Actuación en fase aguda.				
Ictus del despertar	16 (16,5)	10 (15,9)	6 (17,6)	0,822
Terapia de revascularización				
rtPA	26 (26,8)	16 (25,4)	10 (29,4)	
rtPA + trombectomía	4 (4,1)	1 (1,6)	3 (8,8)	
Ingreso en Unidad de ictus.	53 (54,6)	31 (49,2)	22 (64,7)	0,270
Gravedad del ictus.				
NIHSS al ingreso	5,0 (2,0-9,3)	4,0 (2,0-7,0)	10,0 (4,5-16,5)	<0,001
Mediana (IRC)				
Clasificación topográfica				
TACI	16 (17,0)	3 (4,9)	13 (39,4)	<0,001
PACI	46 (48,9)	34 (55,7)	12 (36,4)	
POCI	14 (14,9)	9 (14,8)	5 (15,2)	
LACI	18 (19,1)	15 (24,6)	3 (9,1)	

Tabla 38: características clínicas de pacientes ESUS en relación al pronóstico.

Entre las variables de neuroimagen, sólo el volumen lesional se asoció a mal pronóstico (tabla 39).

	Todos	mRS<3	mRS≥3	p-valor
Total. n (%)	81	55 (67,9)	26 (32,1)	
DF volumen. Mediana (ICR) mL	2,9 (0,7-12,1)	1,6 (0,5-5,1)	12,1 (2,5-52,3)	<0,001
Patrones lesionales.				
Fragmentado en un territorio vascular	31 (38,3)	20 (36,4)	11 (42,3)	0,101
Múltiples territorios vasculares	12 (14,8)	5 (9,1)	7 (26,9)	
Cortical única	26 (32,1)	20 (36,4)	6 (23,1)	
Subcortical	12 (14,8)	10 (18,2)	2 (7,7)	
Territorios vasculares.				
ACA	4 (5,1)	2 (3,8)	2 (7,7)	0,455
ACM, superficial	46 (56,8)	30 (54,5)	16 (61,5)	0,553
ACM, profundo	26 (31,7)	16 (28,6)	10 (38,5)	0,370
Perforantes	7 (8,8)	6 (11,1)	1 (3,8)	0,281
ACP	8 (10,0)	5 (9,3)	3 (11,5)	0,750
Tronco encéfalo	5 (6,2)	2 (3,7)	3 (11,5)	0,323
Cerebelo	11 (13,6)	7 (12,7)	4 (15,4)	0,744

Lesiones vasculares crónicas				
Lesión cortical crónica previa	16 (20,3)	11 (20,4)	5 (20,0)	0,970
Infarto lacunar crónico	19 (24,4)	11 (20,8)	8 (32,0)	0,280
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,937
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,241
Escala Wahlund	4,0 (1,0-8,8)	3,5 (1,0-8,0)	4,0 (2,0-12,0)	0,295

Tabla 39: variables de neuroimagen en relación al pronóstico.

En relación a los BM, los sujetos ESUS con mal pronóstico tuvieron niveles de IL-6, NT-proBNP y hs-CRP significativamente más elevados que los sujetos con mRS<3 (Tabla 40). Pero sólo IL-6 presentó un ABC superior a 0,7. Se estableció un punto de corte de 5,0 pg/dL que ofreció una sensibilidad del 97% y una especificidad del 39% (Tabla 41 y figura 21).

	Todos	mRS<3	mRS>3	p-valor
LDL (mg/dL)	101,0 (86,0-130,0)	116,0 (88,0-138,0)	93,5 (72,5-116,0)	0,081
HDL (mg/dL)	45,0 (36,0-53,5)	45,0 (37,0-50,0)	43,0 (34,5-55,0)	0,775
TG (mg/dL)	112,0 (85,5-154,0)	112,0 (89,0-149,0)	109,0 (79,0-157,0)	0,561
colesterol total (mg/dL)	175,5 (147,5-201,0)	180,5 (150,0-196,0)	166,0 (144,0-204,0)	0,601
Colesterol no HDL (mg/dL)	122,0 (103,0-150,0)	127,5 (104,0-150,5)	112,0 (100,0-132,0)	0,143
Ratio colesterol total/HDL	3,7 (3,1-4,5)	3,8 (3,1-4,6)	3,6 (2,9-4,5)	0,486
Leucocitos (x 10⁹/L)	8,4 (6,6-9,7)	8,2 (6,2-9,6)	8,6 (7,8-10,3)	0,179
Fibrinógeno (g/L)	4,0 (3,6-5,0)	3,9 (3,5-4,8)	4,5 (3,9-5,3)	0,039
NSE (ng/mL)	11,3 (9,2-16,0)	10,5 (8,9-15,0)	11,9 (9,9-16,4)	0,264
IL6 (pg/dL)	7,3 (4,8-12,3)	6,3 (4,0-8,4)	9,1 (7,2-20,0)	<0,001
NT-proBNP (pg/mL)	299,6 (108,5-926,5)	218,1 (92,6-727,8)	484,9 (261,8-982,2)	0,007
hs-CRP (mg/L)	3,1 (1,7-7,4)	2,4 (1,2-5,8)	4,0 (2,6-10,2)	0,033
Troponina (pg/mL)	13,5 (6,7-26,6)	12,3 (5,9-26,3)	14,9 (9,4-30,3)	0,138

Tabla 40: niveles de BM según el pronóstico.



	ABC	IC 95%	p-valor
LDL	0,38	0,24-0,51	0,081
IL6	0,74	0,63-0,84	<0,001
NT-proBNP	0,67	0,56-0,78	0,007
Hs-CRP	0,64	0,52-0,75	0,033

Tabla 41: Área bajo la curva de los biomarcadores relacionados con el mal pronóstico.

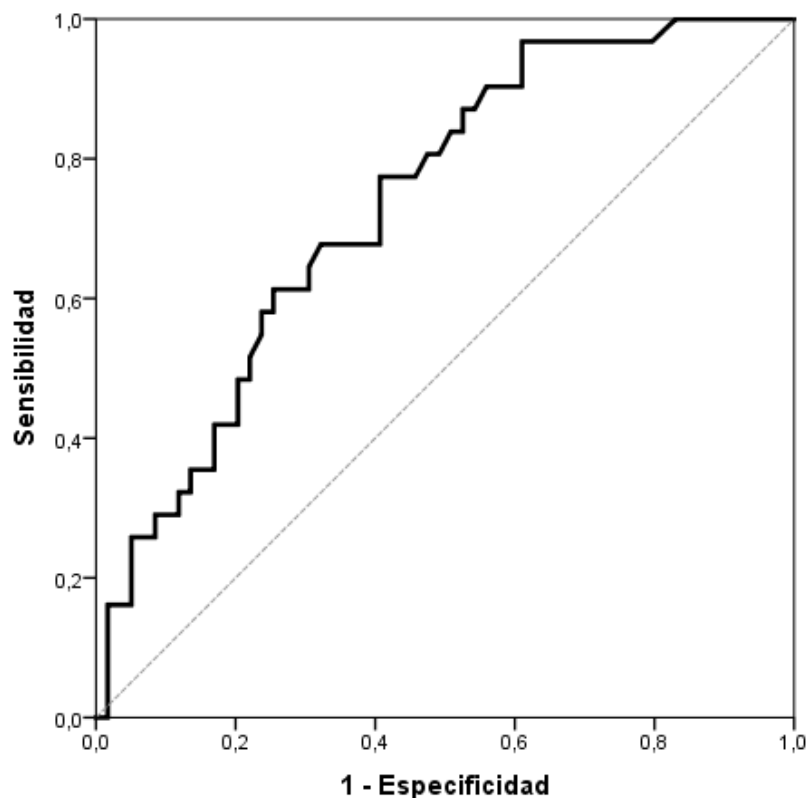


Figura 21: Área bajo la curva de IL-6 en relación al pronóstico.

El análisis multivariado se expone en la tabla 42. Se establecieron 6 modelos que permitieron establecer como predictores de mal pronóstico a la edad, los niveles de IL-6, el volumen de lesión y la gravedad inicial del ictus, medida mediante la escala NIHSS.

VI. Resultados

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6
Edad, media (DE) años	1,05 (0,99-1,10) p=0,086	-	1,07 (1,01-1,15) p=0,038	-	1,03 (0,97-1,08) p=0,334	-
Sexo femenino	1,06 (0,38-2,96) p=0,916	-	2,72 (0,76-9,77) p=0,125	-	1,09 (0,35-3,37) p=0,887	-
NIHSS inicial	1,16 (1,02-1,32) p=0,023	-	1,05 (0,89-1,24) p=0,592	-	1,18 (1,03-1,35) p=0,019	1,05 (0,92-1,19) p=0,495
CHA ₂ DS ₂ VASC	-	-	-	-	-	1,55 (0,88-2,71) p=0,127
TACI	3,03 (0,50-18,32) p=0,228	-	0,49 (0,38-6,52) p=0,591	-	1,95 (0,31-12,41) p=0,481	-
Volumen lesión	-	1,05 (1,01-1,10) p<0,001	1,07 (1,01-1,13) p=0,014	-	-	1,04 (1,00-1,09) p=0,067
IL6>5,0mg/dl	-	-	-	17,84 (2,27-140,10) p=0,006	8,28 (0,97-70,61) p=0,053	5,69 (0,65-49,84) p=0,117

Tabla 42: modelos de predicción de mal pronóstico en los pacientes ESUS.



6. RIESGO DE RECURRENCIA DE ICTUS EN FUNCIÓN DEL SUBTIPO ETIOLÓGICO.

El riesgo de recurrencia de Icl a los 90 y 365 días de seguimiento fue del 2,9% y del 4,3% respectivamente. Entre los sujetos ESUS, 3 (3,1%) sufrieron una recurrencia a lo 90 días y 5 (5,1%) a lo largo del primer año de seguimiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos etiológicos ($p = 0,339$) (figura 22).

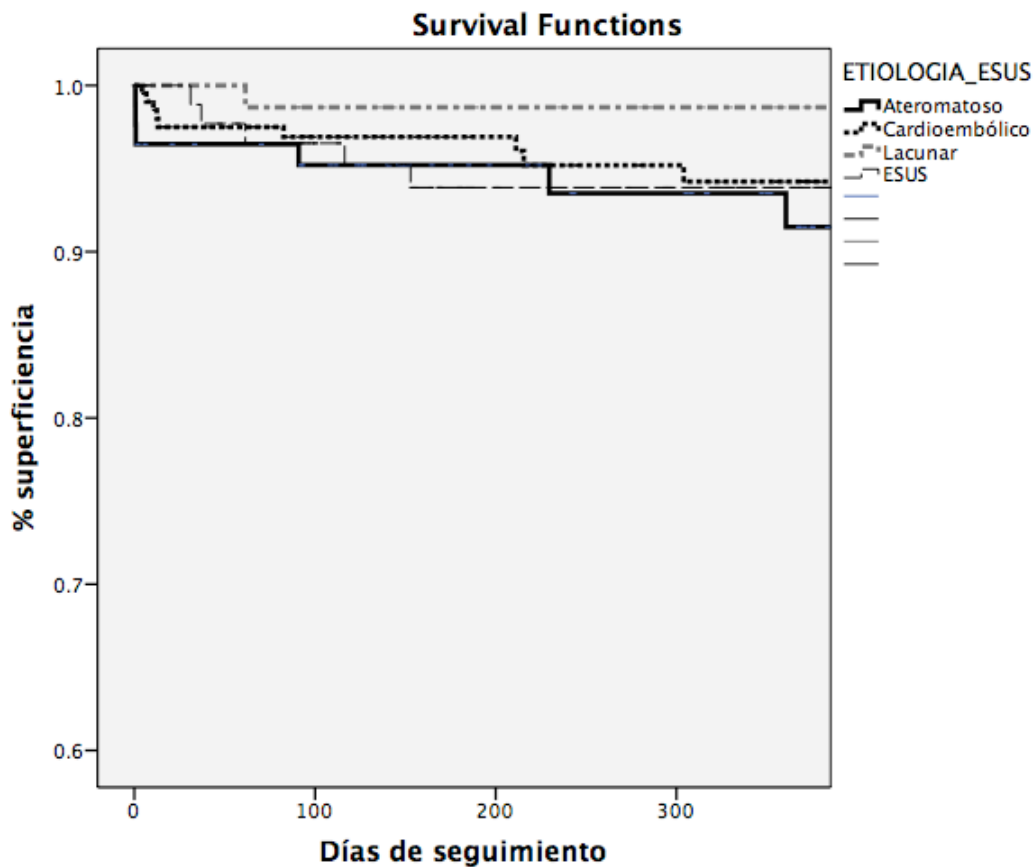


Figura 22: riesgo de recurrencia entre los diferentes subtipos.

6.1.- Predictores de recurrencia en sujetos ESUS.

La tabla 43 muestra el análisis pronóstico de riesgo de recurrencia de ictus bivariado en el grupo de los sujetos ESUS. Tan solo 5 (5,1%) sujetos sufrieron una recurrencia. Sólo el patrón de lesión cortical única se asoció de forma significativa a mayor riesgo de recurrencia al año de seguimiento.

	Todos	No recurrencia 365d	Recurrencia 365 d	p-valor
Total. n (%)	98	93 (94,9)	5 (5,1)	
Edad. Media (DE) años	71,8 (11,8)	71,4 (11,7)	79,2 (10,5)	0,150
Características basales.				
sexo femenino	40 (40,8)	37 (39,8)	3 (60,0)	0,370
Alcoholismo	4 (4,1))	3 (3,3)	1 (20,0)	0,194
<i>pérdidas</i>	1			
tabaquismo	20 (20,4)	20 (21,5)	0 (0)	0,245
HTA	68 (69,4)	65 (70,7)	3 (60,0)	0,634
DM	21 (21,4)	21 (22,6)	0 (0)	0,231
Hiperlipidemia	48 (49,0)	46 (49,5)	2 (40,0)	0,680
Icl previo	12 (12,2)	12 (12,9)	0 (0)	0,575
Cardiopatía isquémica	6 (6,1)	6 (6,5)	0 (0)	1,000
<i>pérdidas</i>	1			
CHA ₂ DS ₂ VASC	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	5,0 (4,0-6,0)	0,865
Tratamiento al alta.				
Anticoagulantes	2 (2,0)	2 (2,2)	0 (0)	1,000
Estatinas	57 (58,2)	53 (57,0)	4 (80,0)	0,645
Antiagregantes plaquetarios	92 (93,9)	87 (93,5)	5 (100)	0,632
Antihipertensivos	57 (58,2)	55 (59,1)	2 (40,0)	0,365
Actuación en fase aguda.				
Ictus del despertar	17 (17,3)	17 (18,3)	0 (0)	0,584
Terapia de revascularización				0,211
rtPA	26 (26,5)	23 (24,7)	3 (60,0)	
rtPA + trombectomía	5 (5,1)	5 (5,4)	0 (0)	
Ingreso en Unidad de ictus.	53 (54,1)	51 (54,8)	2 (40,0)	0,699
Gravedad del ictus.				
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	5,0 (2,0- 9,3)	5,0 (3,0-9,0)	11,0 (4,0-21,0)	0,253
Clasificación topográfica				
TACI	17 (17,9)	15 (16,5)	2 (50,0)	0,265
PACI	46 (48,4)	45 (49,5)	1 (25,0)	
POCI	14 (14,7)	13 (14,3)	1 (25,0)	



LACI	18 (18,9)	18 (19,8)	0 (0)	
<i>pérdidas</i>	3			
Características Radiológicas.				
DF volumen. Mediana (ICR) mL	2,9 (0,7-12,1)	3,3 (0,7-12,1)	1,4 (0,9-91,2)	0,941
<i>pérdidas</i>	17			
Patrones lesionales.				
Fragmentado en un territorio vascular	31 (38,3)	31 (40,3)	0 (0)	0,031
Múltiples territorios vasculares	12 (14,8)	12 (15,6)	0 (0)	
Cortical única	26 (32,1)	22 (28,6)	4 (100,0)	
Subcortical	12 (14,8)	12 (15,6)	0 (0)	

Tabla 43: características clínicas y radiológicas de pacientes ESUS en relación con el riesgo de recurrencia de ictus.

Entre los biomarcadores, los niveles elevados de colesterol total (ABC 0,78 [IRC 0,61-0,94]) y de NSE (ABC 0,79 [IRC 0,60-0,97]) se asociaron a mayor riesgo de recurrencia.

	Todos	No recurrencia 365d	Recurrencia 365 d	p-valor
LDL (mg/dL)	101,0 (86,0-130,0)	100,5 (86,0-127,5)	123,0 (98,0-148,0)	0,188
HDL (mg/dL)	45,0 (36,0-53,5)	44,0 (36,0-52,0)	55,0(42,0-58,0)	0,111
TG (mg/dL)	112,0 (85,5-154,0)	112 (85,5-154,0)	108 (95,0-132,0)	0,977
colesterol total (mg/dL)	175,5 (147,5-201,0)	170,0 (146,0-195,0)	210,0(204,0-217,0)	0,037
Colesterol no HDL (mg/dL)	126,0 (104,0-160,0)	125,0 (103,5-150,0)	163,0(117,0-175,0)	0,240
Ratio colesterol total/HDL	4,0 (3,2-4,7)	3,9 (3,3-4,66)	4,3 (2,9-5,0)	0,935
Ratio TG/HDL	2,3 (1,8-4,0)	3,3 (1,9-4,0)	2,0 (1,3-3,1)	0,462
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	8,4 (6,6-9,7)	8,5 (6,7-9,9)	7,6 (5,7-8,8)	0,195
Fibrinógeno (g/L)	4,0 (3,6-5,0)	4,1 (3,7-5,0)	3,6 (3,6-3,8)	0,287
NSE (ng/mL)	11,3 (9,2-16,0)	10,9 (9,1-15,0)	22,5 (12,8-24,4)	0,031
IL6 (pg/dL)	7,3 (4,8-12,3)	7,5 (4,9-12,3)	5,6 (3,7-6,0)	0,304
NT-proBNP (pg/mL)	299,6 (108,5-926,5)	316,7 (107,8-859,5)	237,0 (164,8-954,4)	0,754
hs-CRP (mg/L)	3,1 (1,7-7,4)	3,1 (1,7-7,3)	2,1 (1,2-9,3)	0,896
Troponina (pg/mL)	13,5 (6,7-26,6)	13,4 (6,2-26,5)	20,2 (13,3-31,7)	0,329

Tabla 44: niveles de BM según recurrencia de ictus al año de seguimiento.

B.- ANÁLISIS RESULTADOS COHORTE 2

1.- VARIABLES CLÍNICAS EN RELACIÓN CON LOS DIFERENTES SUBTIPOS ETIOLÓGICOS.

En la cohorte 2, se incluyeron 13.280 (55,3%) sujetos de los 24.022 identificados (figura 12). 1.820 (13,7%) sujetos cumplieron criterios ESUS. Éstos fueron significativamente más jóvenes que los sujetos CE, AT y lacunares. La proporción de mujeres en los sujetos ESUS fue menor que en los CE pero mayor que la presente en otros subtipos etiológicos. También se observaron diferencias en la distribución de los factores de riesgo vascular. De tal manera que el antecedente de HTA, dislipemia, ECV o cardiopatía isquémica fue menos frecuente en sujetos ESUS que en otros subtipos etiológicos, a excepción del subtipo inhabitual. El antecedente de DM fue similar al del subtipo CE pero inferior al presente en AT y lacunar. El antecedente de tabaquismo fue más frecuente en sujetos ESUS que en el subtipo CE pero inferior al que presentaron los otros subtipos etiológicos (Tabla 45).

La gravedad inicial del ictus, medida mediante la escala NIHSS, fue significativamente inferior en sujetos ESUS que en sujetos CE o AT, pero peor que la observada en el subtipo lacunar y similar a la sufrida por los sujetos de etiología inhabitual. La proporción de sujetos ESUS clasificados semiológicamente como TACI fue inferior a la observada en los sujetos CE o AT (tabla 45).



	Todos	AT	CE	PV	INH	ESUS	p-valor
Total. n (%)	13280 (100%)	2489 (18,7%)	5974 (45,0%)	2499 (18,8%)	498 (3,8%)	1820 (13,7%)	
Edad media (DE) años	72,0 (14,8)	71,5 (11,6)	75,5 (15,3)	71,4 (12,6)	54,8 (15,3)	66,7 (14,4)	<0,001
Características.							
sexo femenino	5496 (41,4%)	665 (26,7%)	2892 (48,4)	970 (38,8)	202 (40,6)	767 (42,1)	<0,001
Consumo de alcohol							
No	10329 (77,8)	1754 (70,5)	4969 (83,2)	1854 (74,2)	390 (78,3)	1362 (74,8)	<0,001
Moderado (<40g/día)	1485 (11,2)	350 (14,1)	491 (8,2)	343 (13,7)	55 (11,0)	246 (13,5)	
Excesivo (>40g/día)	586 (4,4)	172(6,9)	165 (2,8)	137 (5,5)	19 (3,8)	93 (5,1)	
desconocido	880 (6,6)	213(8,6)	349 (5,8)	165 (6,6)	34 (6,8)	119 (6,5)	
Hábito tabáquico							
No fumador	7942 (59,8)	1158 (46,5)	4069 (68,1)	1449 (58,0)	258 (51,8)	1008 (55,4)	<0,001
fumador (>10c/día)	2317 (17,4)	619 (24,9)	620 (10,4)	525 (21,0)	143 (28,7)	410 (22,5)	
fumador ocasional	2270 (17,1)	547 (22,0)	940 (15,7)	388 (15,5)	78 (15,7)	317 (17,4)	
desconocido	751 (5,7)	165(6,6)	345 (5,8)	137 (5,5)	19 (3,8)	85 (4,7)	
HTA	9250 (69,7)	1809 (72,7)	4418 (74,0)	1755 (70,2)	181 (36,3)	1087 (59,7)	<0,001
desconocido	191 (1,4)	59 (2,4)	61 (2,0)	54 (2,2)	7 (1,4)	10 (0,5)	
DM	3807 (28,7)	879 (35,3)	1574 (26,3)	833 (33,3)	54 (10,8)	467 (25,7)	<0,001
desconocido	286 (2,2)	67 (2,7)	102 (1,7)	80 (3,2)	11 (2,2)	26 (1,4)	
Hiperlipidemia	6033 (45,4)	1212 (48,7)	2719 (45,5)	1183 (47,3)	147 (29,5)	772 (42,4)	<0,001
desconocido	315 (2,4)	84 (3,4)	118 (2,0)	87 (3,5)	10 (2,0)	16 (0,9)	
Ictus previo	2588 (19,5)	548 (22,0)	1170 (19,6)	508 (20,3)	92 (18,5)	270 (14,8)	<0,001
desconocido	420 (3,2)	89 (3,6)	168 (2,8)	103 (4,1)	17 (3,4)	43 (2,4)	
FA conocida	3421 (25,8)	0 (0)	3421 (57,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Cardiopatía isquémica	1798 (13,5)	381 (15,3)	973 (16,3)	280 (11,2)	19 (3,8)	145 (8,0)	<0,001
Gravedad ictus.							
mRS al ingreso mediana (IRC)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	<0,001
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	5,0 (2,0-13,0)	5,0 (2,0-12,0)	8,0 (3,0-17,0)	3,0 (2,0-5,0)	4,0 (2,0-11,0)	4,0 (2,0-9,0)	<0,001
Clasificación topográfica.							
PACI	5535 (41,7)	1228 (49,3)	2692 (45,1)	360 (14,4)	238 (47,8)	1017 (55,9)	<0,001
TACI	3121 (23,5)	563 (22,6)	2050 (34,3)	148 (5,9)	95 (19,1)	265 (14,6)	
POCI	2072 (15,6)	452 (18,2)	866 (14,5)	233 (9,3)	112 (22,5)	409 (22,5)	
LACI	2032 (15,3)	137 (5,5)	170 (2,8)	1617 (64,7)	24 (4,8)	84 (4,6)	
desconocido	520 (3,9)	109(4,4)	196 (3,3)	141 (5,6)	29 (5,8)	45 (2,5)	

Tabla 45: Características clínicas basales según el subtipo etiológico.

2.- COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA Y COMPLICACIONES CLÍNICAS ENTRE LOS DIFERENTES SUBTIPOS ETIOLÓGICOS.

Como muestra la tabla 46, la evolución durante el ingreso de los sujetos ESUS fue significativamente mejor que la de los AT y CE. La mortalidad durante el ingreso fue significativamente inferior en los sujetos ESUS que en el resto de subtipos etiológicos. Igualmente, tanto la complicaciones infecciosas como el desarrollo de insuficiencia cardíaca fueron menores en el subtipo ESUS que en los subtipos CE y AT.

	Todos	AT	CE	PV	INH	ESUS	p-valor
Total. n (%)	13280 (100%)	2489 (18,7%)	5974 (45,0%)	2499 (18,8%)	498 (3,8%)	1820 (13,7%)	
Síndrome febril	1901 (14,3)	349 (14,0)	1177 (19,7)	137 (5,5)	54 (10,8)	184 (10,1)	<0,001
Insuficiencia cardíaca	261 (2,0)	24 (1,0)	208 (3,5)	18 (0,7)	4 (0,8)	7 (0,4)	<0,001
Infección respiratoria	1258 (9,5)	250 (10,0)	800 (13,4)	85 (3,4)	31 (6,2)	92 (5,1)	<0,001
Infección urinaria	548 (4,1)	79 (3,2)	326 (5,5)	44 (1,8)	19 (3,8)	80 (4,4)	<0,001
mRS al alta mediana (IRC)	2,0(1,0-4,0)	2,0(1,0-4,0)	3,0(1,0-4,0)	2,0(1,0-4,0)	2,0(1,0-4,0)	2,0(0,0-3,0)	<0,001
<i>desconocido</i>							
mRS al alta >2	6058 (45,6)	1140 (45,8)	3261 (54,6)	880 (35,2)	197 (39,6)	580 (31,9)	<0,001
<i>desconocido</i>	489 (3,7)	120 (4,8)	171 (2,9)	148 (5,9)	23 (4,6)	27 (1,5)	
Duración ingreso hospitalario. Mediana días (IRC)	7,0 (4,0-10,0)	7,0(4,0-11,0)	7,0 (4,0-11,0)	5,0 (3,0-8,0)	9,0 (6,0-14,0)	7,0 (5,0-10,0)	<0,001
Muerte	696 (5,2)	110 (4,4)	492 (8,2)	61 (2,4)	19 (3,8)	14 (0,8)	<0,001

Tabla 46: evolución intrahospitalaria según subtipo etiológico.



3.- PREDICTORES DE MALA EVOLUCIÓN EN LOS SUJETOS CON ICTUS ISQUÉMICO NO LACUNAR DE MECANISMO EMBÓLICO.

Se estudiaron las variables asociadas con mala evolución entre los sujetos ESUS. Se definió como mala evolución una puntuación en la escala mRS ≥ 3 . Se excluyeron 27 (1,5%) sujetos al no conocerse la puntuación en la escala mRS al alta y 98 (5,4%) por tener una puntuación en la escala de mRS superior o igual a 3 previa al Icl. Se observó como la edad, el sexo femenino y los diferentes factores de riesgo vascular tales como HTA, DM, dislipemia o haber sufrido episodios de cardiopatía isquémica se asociaron a un peor pronóstico (mRS ≥ 3). Los sujetos clasificados como TACI o que hubieran presentado complicaciones sistémicas como síndrome febril, insuficiencia cardiaca, infección respiratoria o urinaria durante su estancia intrahospitalaria, también tuvieron peor evolución clínica (tabla 47). La puntuación en las escalas NIHSS y mRS también se asociaron a mal pronóstico. Igualmente, la condición de ictus del despertar o de hora de inicio desconocido se asoció a una peor evolución.

	Todos	mRS<3	mRS ≥ 3	p-valor
Total, n (%)	1695	1199 (70,7)	496 (29,3)	
Edad, mediana (DE) años	66,1(14,4)	64,8 (14,5)	69,2 (13,7)	<0,001
Características basales.				
Sexo femenino	699 (41,2)	453 (37,8)	246 (49,6)	<0,001
Consumo de alcohol				
No	1264 (74,6)	891 (73,5)	373 (77,4)	0,128
Moderado (<40g/día)	230 (13,6)	175 (14,6)	55 (11,1)	
Excesivo (>40g/día)	89 (5,3)	61 (5,1)	28 (5,6)	
desconocido	112			
Hábito tabáquico				
No fumador	922 (54,4)	631 (52,6)	291 (58,7)	0,035
Fumador (>10c/día)	395 (23,3)	293 (24,4)	102 (20,6)	
Fumador ocasional	299 (17,6)	224 (18,7)	75 (15,1)	
desconocido	79			
HTA	1000 (59,0)	673 (56,1)	327 (65,9)	<0,001
desconocido	9			
DM	421 (24,8)	265 (22,1)	156 (31,5)	<0,001
desconocido	23			
Hiperlipidemia	713 (42,1)	490 (40,9)	223 (45,0)	0,035

<i>desconocido</i>	13			
Ictus previo	238 (14,0)	157 (13,1)	81 (16,3)	0,107
<i>desconocido</i>	40			
Cardiopatía isquémica	138 (8,1)	92 (7,7)	46 (9,3)	0,289
Actuación en fase aguda.				
Ictus del despertar	399 (23,5)	260 (21,7)	139 (28,0)	0,005
Activación del código ictus	984 (58,1)	648 (54,0)	336 (67,7)	<0,001
<i>desconocido</i>	16			
Terapia de revascularización				<0,001
rTPA	383 (22,6)	250 (20,9)	133 (26,8)	
rTPA+trombectomía	70 (4,1)	32 (2,7)	38 (7,7)	
trombectomía	0 (0)			
Lugar de ingreso.				
Unidad de Ictus	1136 (67,0)	797 (66,5)	339 (68,3)	0,002
UCI	118 (7,0)	68 (5,7)	50 (10,1)	
Neurología	411 (24,2)	311 (25,9)	100 (20,2)	
Otros	30 (1,8)	23 (1,9)	7 (1,4)	
Gravedad del ictus.				
mRS al ingreso mediana (IRC)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	<0,001
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	4,0 (2,0-9,0)	3,0(1,0-6,0)	9,0 (4,0-16,0)	<0,001
Clasificación topográfica.				
PACI	944 (55,7)	754 (62,9)	190 (38,3)	<0,001
TACI	245 (14,5)	81 (6,8)	164 (33,1)	
POCI	382 (22,5)	270 (22,5)	112 (22,6)	
LACI	81 (4,8)	64 (5,3)	17 (3,4)	
<i>Desconocido</i>	43			
Evolución clínica.				
Síndrome febril	163 (9,6)	47 (3,9)	116 (23,4)	<0,001
Insuficiencia cardiaca	7 (0,4)	0 (0)	7 (1,4)	<0,001
Infección respiratoria	80 (4,7)	14 (1,2)	66 (13,3)	<0,001
Infección urinaria	74 (4,4)	23 (1,9)	51 (10,3)	<0,001
Duración de ingreso hospitalario, mediana (IRC) días	7,0 (5,0-10,0)	7,0 (5,0-9,0)	10,0 (7,0-14,5)	<0,001

Tabla 47: relación de las características clínicas y complicaciones intrahospitalarias según pronóstico en paciente ESUS.

Al realizar una regresión logística en la que se incluyeron las variables asociadas significativamente a mal pronóstico, se observó que tanto, la gravedad del ictus al inicio o haber presentado una infección respiratoria durante el ingreso hospitalario o el inicio desconocido de los síntomas se comportaron como predictores de mala evolución (tabla 48).



	OR	IC 95%	p-valor
Edad	1,01	0,99-1,02	0,068
Sexo femenino	1,26	0,97-1,63	0,083
HTA	1,33	0,98-1,77	0,052
DM	1,64	1,22-2,20	0,001
Hiperlipidemia	1,06	0,81-1,39	0,673
Tabaquismo	1,18	0,85-1,63	0,312
mRS al ingreso	1,83	1,50-2,23	<0,001
NIHSS al ingreso	1,14	1,11-1,17	<0,001
TACI	1,95	1,31-2,92	0,001
Síndrome febril	1,27	0,51-3,66	0,539
Insuficiencia cardiaca	-	-	-
Infección respiratoria	4,69	1,48-14,86	0,009
Infección urinaria	2,47	0,79-7,68	0,119
Ictus del despertar	1,47	1,10-1,95	0,008
Cardiopatía isquémica	1,01	0,64-1,59	0,979

Tabla 48: variables de mal pronóstico en los pacientes ESUS.

VII. DISCUSIÓN.

OBJETIVO 1: porcentaje de ESUS en cohortes de pacientes con ictus isquémico

El porcentaje de ESUS en las dos grupos de pacientes analizado varió. Fue del 18,1% en las cohorte del registro ESTOICA y del 10,4% en el registro RENISEN (figura 23). Al excluir a los sujetos con criterios de etiología indeterminada TOAST por estudio insuficiente o doble etiología, el porcentaje ascendió a 19,7% y 13,7% respectivamente.

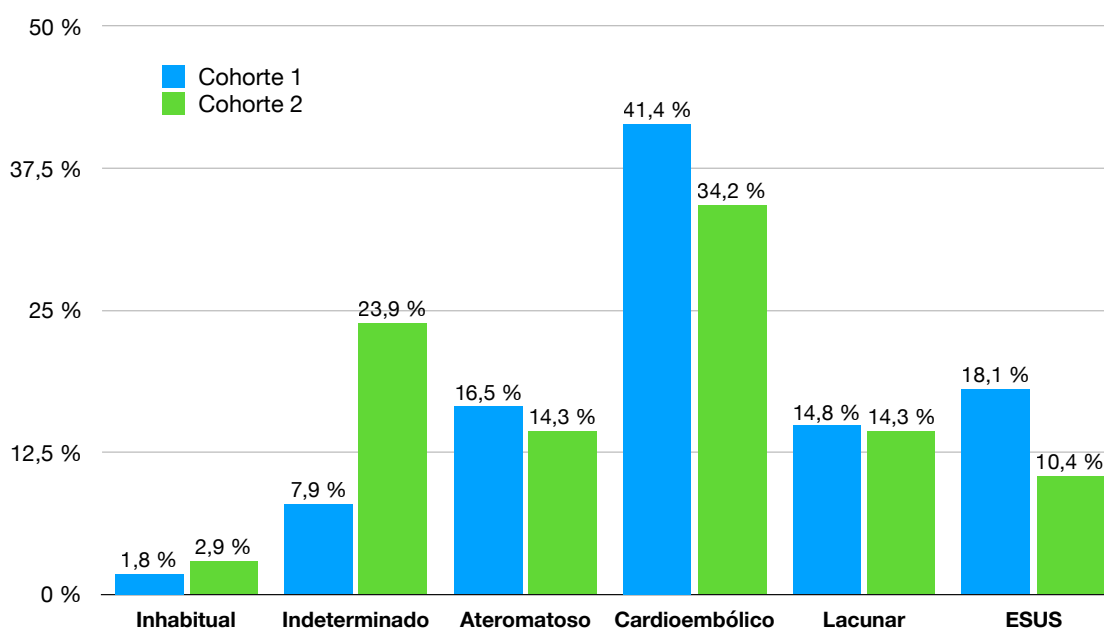


Figura 23: porcentaje de los diferentes subtipos etiológicos según la cohorte estudiada.

Nuestros resultados se pueden considerar en línea con los estudios publicados³⁴ (figura 24). La mayoría de ellos son de características retrospectivas como nuestro registro RENISEN. Sólo el estudio de Katsanos es prospectivo como el del registro ESTOICA⁴⁴. En global, nuestros porcentajes son mayores que los observados en otros países como México⁴⁷, Corea³⁸,



algunas regiones de Grecia⁴⁵, Polonia¹²¹ y Finlandia⁴⁶, donde el porcentaje varía entre el 8,1-10,8%. En cambio, en el estudio multicéntrico internacional de Perera y colaboradores que incluyó a 2.144 sujetos de 19 centros de 4 continentes⁴² y en el registro nacional de Japón con 1.158 sujetos incluidos³⁷, el porcentaje de ESUS fue similar al de nuestra primera cohorte.

En el estudio español de la Riva y colaboradores, la frecuencia de ESUS fue de 8,3%, inferior a nuestros resultados pese a ser datos del propio registro RENISEN³⁶. Nuestro incremento en la proporción de sujetos ESUS se puede explicar porque dicha cohorte fue recogida antes del nacimiento del concepto ESUS. Gran parte de los sujetos de nuestra serie RENISEN fueron registrados con posterioridad coincidiendo con los estudios de tratamiento preventivo con los anticoagulantes directos (ATTICUS³⁰, RE-SPECT-ESUS³¹ y NAVIGATE ESUS^{32,33}). Por dicho motivo, nuestros resultados podrían semejarse más a la frecuencia real dado que habría menos pacientes que no completaron todo el estudio.

Sólo un estudio publicado muestra una proporción exagerada de ESUS que asciende hasta el 42%⁴⁰. Dicho estudio tiene la peculiaridad de incluir únicamente sujetos jóvenes de entre 18 y 55 años.

La diferencia observada entre nuestras dos cohortes podría estar en relación a la heterogeneidad en el modo de estudiar a los sujetos con Icl. Así, la proporción de sujetos con etiología indeterminada es claramente superior en el registro RENISEN que en la cohorte 1.

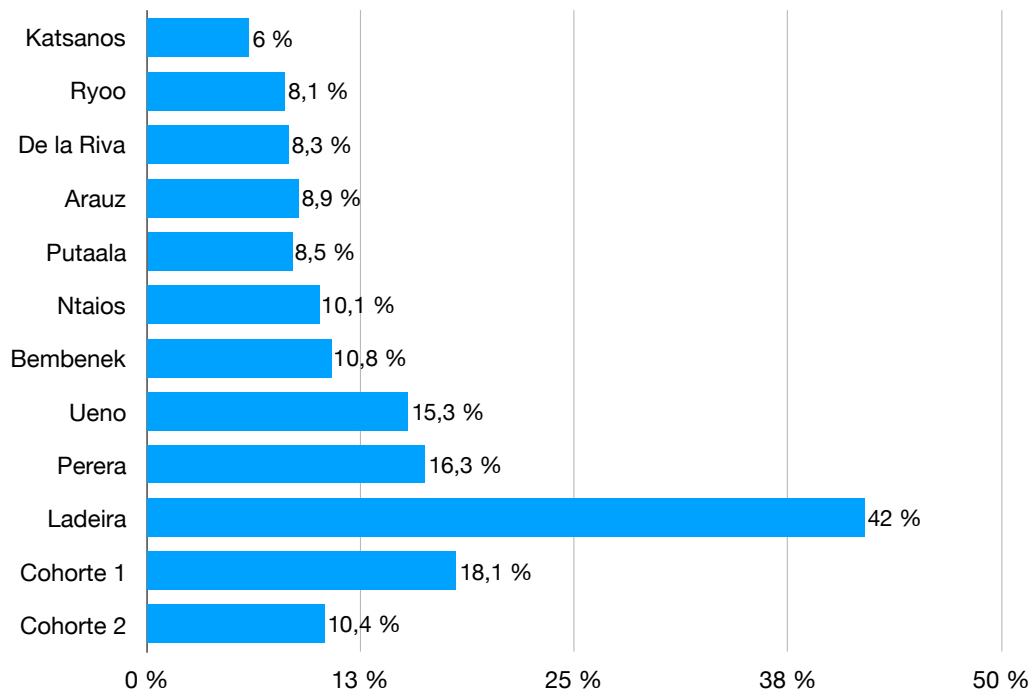


Figura 24: porcentaje de pacientes ESUS según los diferentes estudios publicados hasta la fecha y las cohortes de estudio.



OBJETIVO 2: Características clínicas propias de los sujetos con ESUS.

En ambas cohortes de pacientes se observaron características clínicas propias de los sujetos ESUS que los diferencian significativamente de otros subtipos etiológicos. Como muestra la figura 25 los sujetos ESUS fueron significativamente más jóvenes que los sujetos con etiología CE y AT. Además, la proporción de mujeres fue menor que en los sujetos CE pero mayor que en los AT. Existen pocos estudios que comparen las características clínicas de los sujetos ESUS con otros subtipos etiológicos. En estudios previos, la edad oscila entre los 62 y 68 años ^{36,38,42,45,46}, similar a la observada en la cohorte 2 pero inferior a la observada en la cohorte 1. Este hecho se puede justificar por la realidad de la población atendida en nuestro centro que es mayor que la de otras regiones de Europa¹²². En los estudios previos que compararon la edad y el sexo entre sujetos ESUS y no ESUS ³⁶, entre ESUS y CE ⁴⁷, entre ESUS no CE y CE ⁴⁶; y ESUS frente a los demás subtipos etiológicos ¹²¹. En todos ellos se observaron diferencias de edad similares a nuestras cohortes y en sólo uno de ellos, se observó las mismas diferencias en la distribución de sexos ¹²¹.

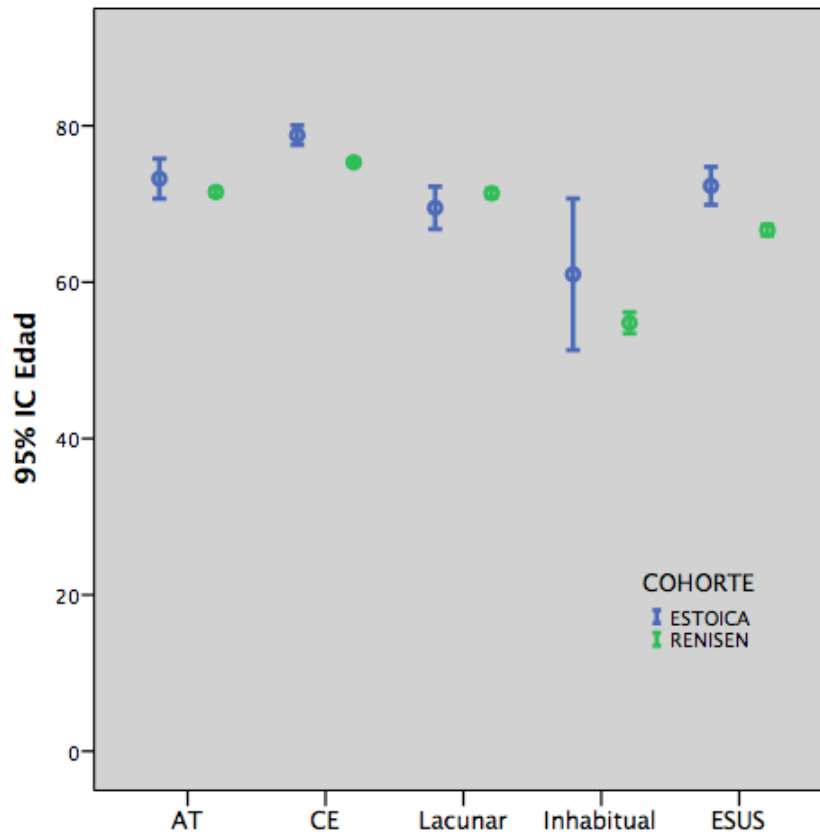


Figura 25: Mediana de edad e IRC según subtipos etiológicos.

Un aspecto diferencial importante de los sujetos ESUS en nuestras dos cohortes ha sido la menor gravedad inicial del ictus en comparación con los sujetos de etiología CE. Este hecho se ha confirmado en todos los estudios previos^{36,46,47,121,123} (figura 26).

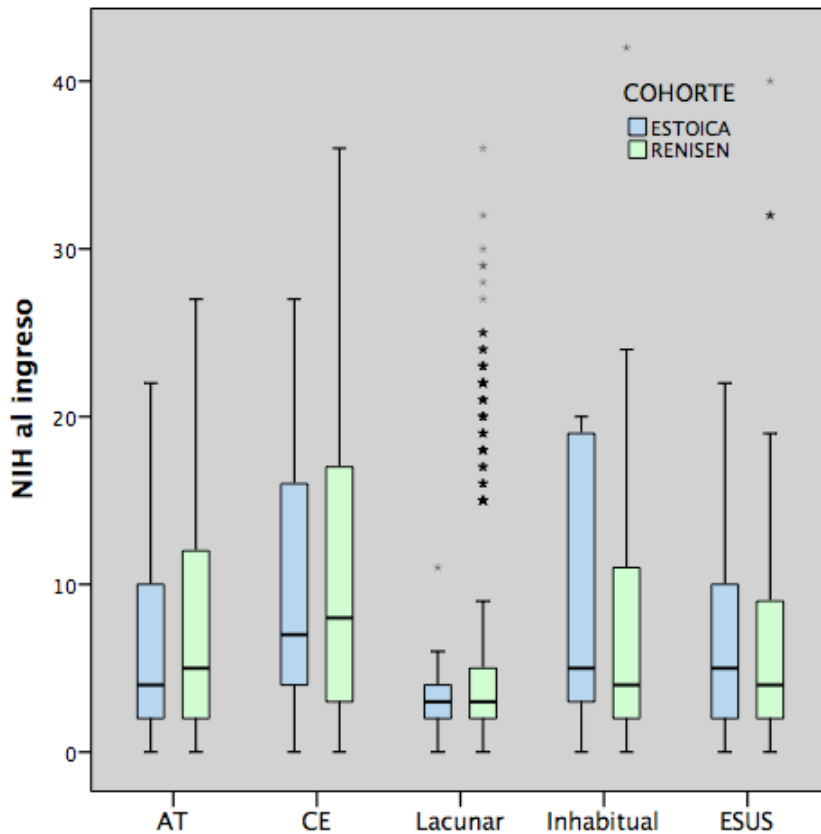
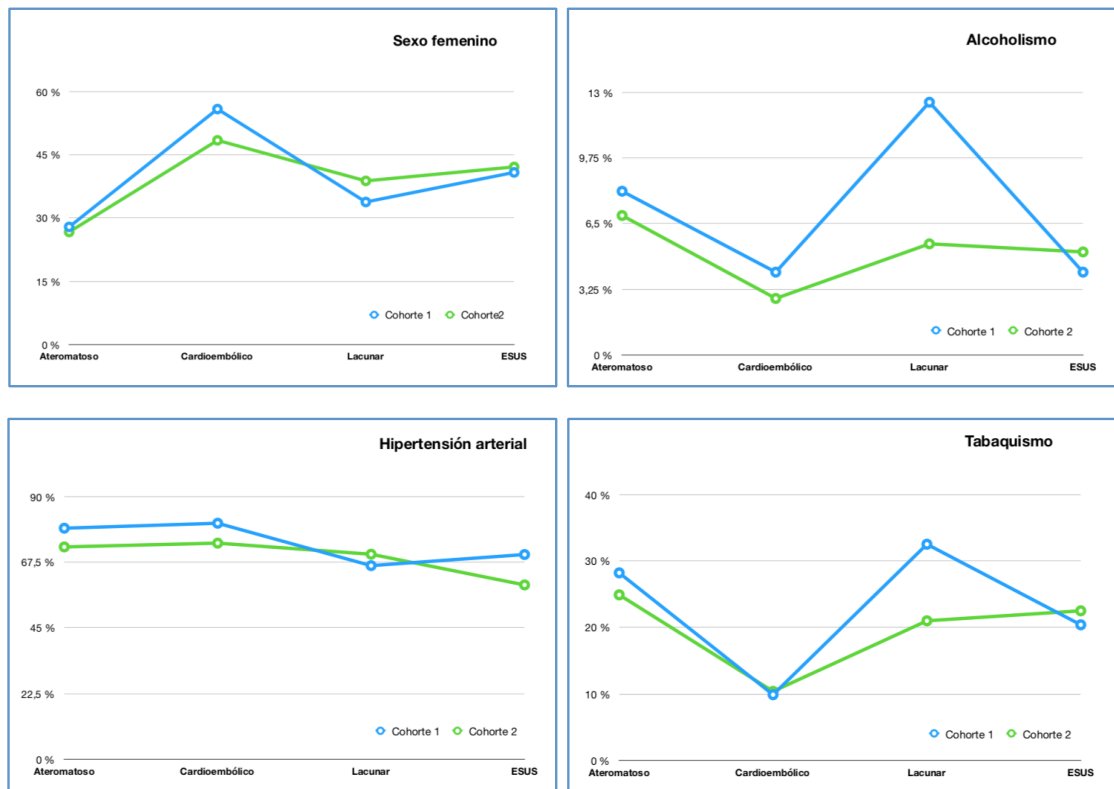


Figura 26: NIHSS al ingreso de los pacientes según subtipo etiológico.

En línea con la evidencia actual^{34,35} hemos observado diferencias en la distribución de los factores de riesgo vascular y de los hábitos tóxicos. Así, tanto el alcoholismo como el tabaquismo fueron más prevalentes en los sujetos ESUS que en los sujetos CE^{47,121} y menor que en los sujetos AT. Tanto la DM^{36,46,47,121}, la HTA^{36,121} y el antecedente de cardiopatía isquémica^{47,121} fueron menos frecuentes en los sujetos ESUS que en los subtipos etiológicos CE y/o AT (figura 27). No es de extrañar que la puntuación en la escala CHA₂DS₂VASC que incluye ítems como la edad, la insuficiencia cardiaca, la HTA, la DM, el antecedente de ictus y el sexo femenino fuese menor en los sujetos ESUS que en los sujetos CE como en artículos previos^{36,46,121}.

A pesar de que la sospecha de un mecanismo embólico es alta en los sujetos ESUS nuestros resultados junto con la evidencia previa^{34,35} demuestran que estos pacientes presentan un perfil clínico y de gravedad inicial que los hacen singulares y, probablemente, diferentes a los de las personas con una fuente cardioembólica mayor.



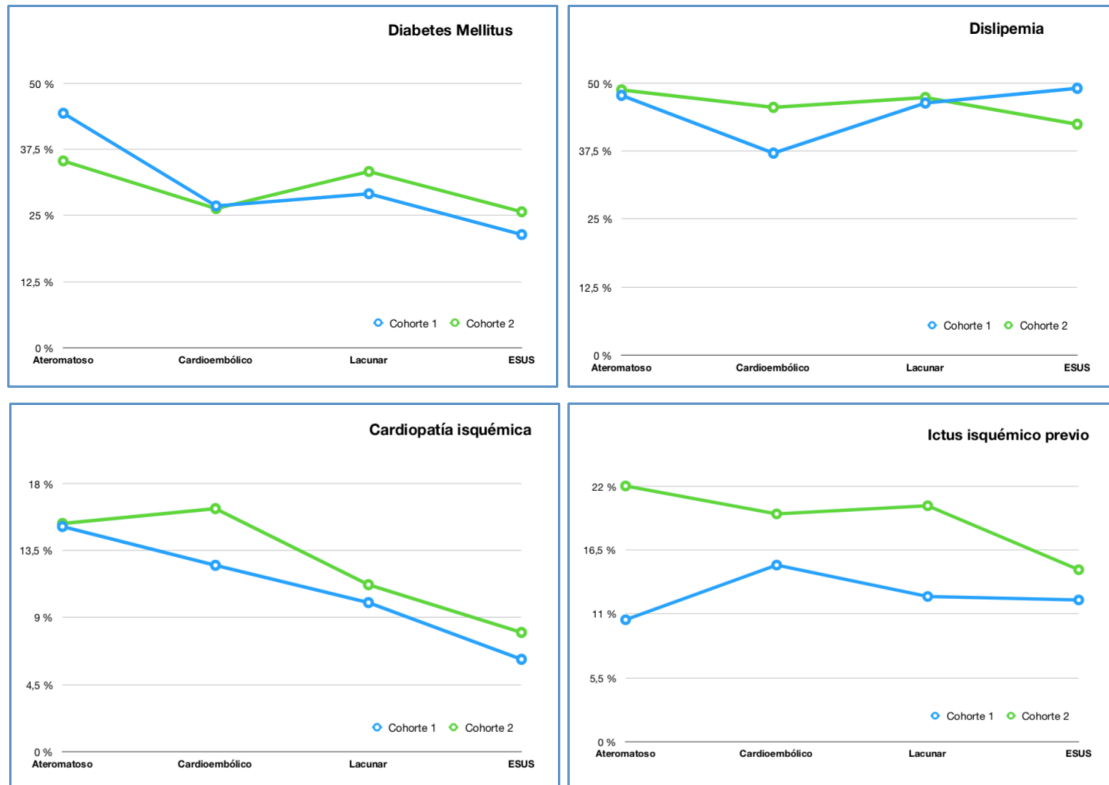


Figura 27: distribución de los diferentes factores de riesgo vascular y hábitos tóxicos en función del subtipo etiológico.

OBJETIVO 3: Características radiológicas propias de los sujetos con ESUS.

Ningún estudio previo ha analizado el patrón de neuroimagen de sujetos ESUS en comparación con los principales subtipos etiológicos. Sí existen experiencias previas para identificar predictores radiológicos de nuevo diagnóstico de FA en sujetos con criterios ESUS inicial o en ictus criptogénico¹²⁴⁻¹²⁷. En el estudio Find-AF que incluyó 281 pacientes que llegaron a realizar una monitorización-ECG durante 12 meses no pudo identificar ningún tipo de patrón relacionada con ESUS¹²⁷. Tampoco se pudo observar una asociación significativa en el estudio de referencia de los artilugios de monitorización implantables, el CRYSTAL AF¹²⁴. Mayasi y colaboradores han observado correlaciones entre microangiopatía cerebral y el diagnóstico nuevo de FA¹²⁵. Tradicionalmente, el patrón de lesión subcortical mayor de 15mm se ha asociado al ictus criptogénico, mientras que el cortical único y el fragmentado en varios territorios vasculares se relaciona al CE⁷⁴; y el fragmentado en un territorio vascular al AT^{111,128-130}.

El resultado del análisis de los datos de RM de 341 (69,9%) sujetos de la primera cohorte indican que de forma significativa el volumen de la lesión en la DF es menor en los sujetos ESUS que en los AT y sobretodo que los CE. Este hallazgo no es sorprendente ya que se relaciona directamente con la gravedad clínica inicial de cada subtipo etiológico. Los sujetos ESUS presentaron un patrón subcortical y/o en múltiples territorios con mayor frecuencias que los CE (figura 28 y 29).

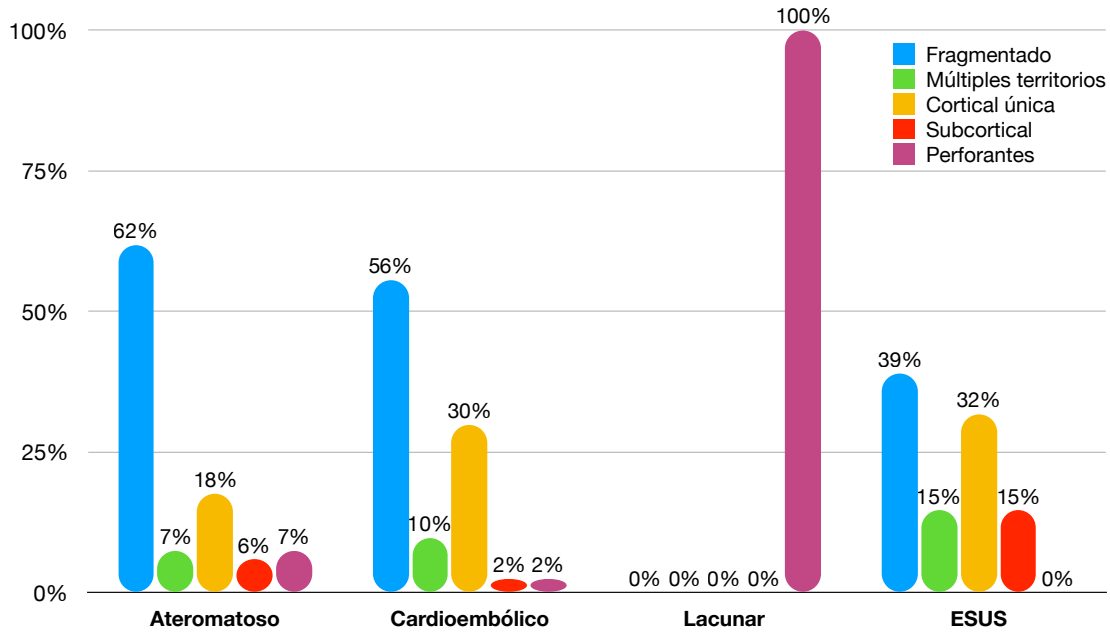


Figura 28: patrón de lesión según el subtipo etiológico.

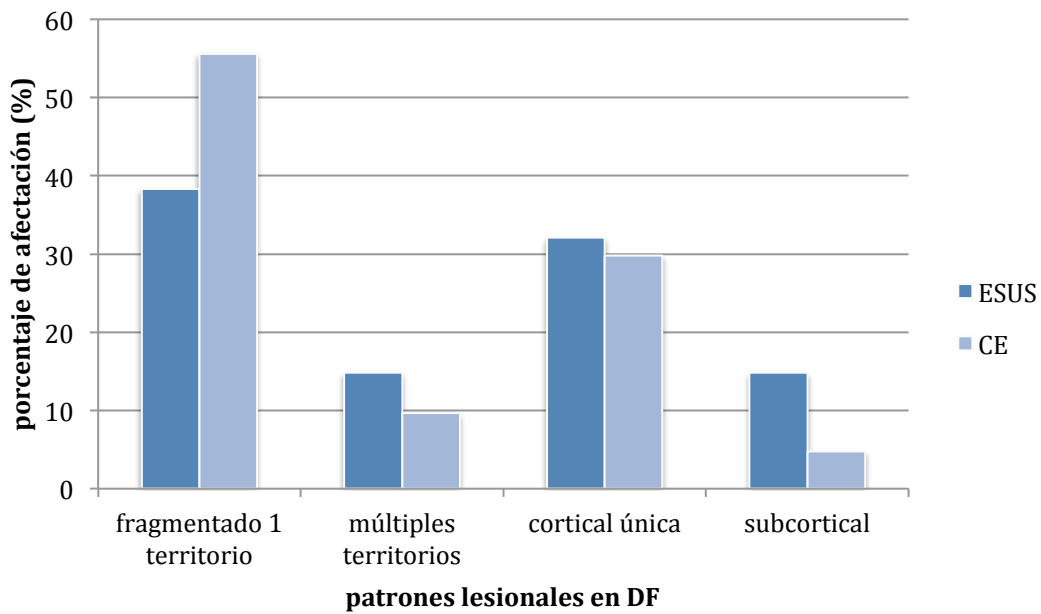


Figura 29: porcentaje de los diferentes patrones fragmentados entre ictus CE y ESUS.

Otra diferencia reseñable dentro de las variables de neuroimagen sería el territorio vascular afectado. En el caso de los ESUS, en comparación con los CE la afectación del territorio vascular superficial de la arteria cerebral media es

mucho menos frecuente. También hay una mayor afectación del cerebelo en sujetos ESUS que en el resto de subtipos (figura 30). En este sentido, sí parece demostrada la asociación entre la persistencia del FOP y las lesiones en territorio vertebrobasilar^{38,131,132}. Así, igual en los sujetos ESUS con lesiones cerebelosas se tendrían que extremar las medidas diagnósticas para descartar la presencia del FOP. La asociación entre el FOP y las lesiones en el territorio vertebrobasilar se puede explicar por el hecho que durante la maniobra de Valsalva se incrementa el flujo en dicho territorio¹³³.

En conclusión, tras el análisis de las variables de neuroimagen, los sujetos ESUS tienen características radiológicas propias que los diferencian de otros subtipos etiológicos.

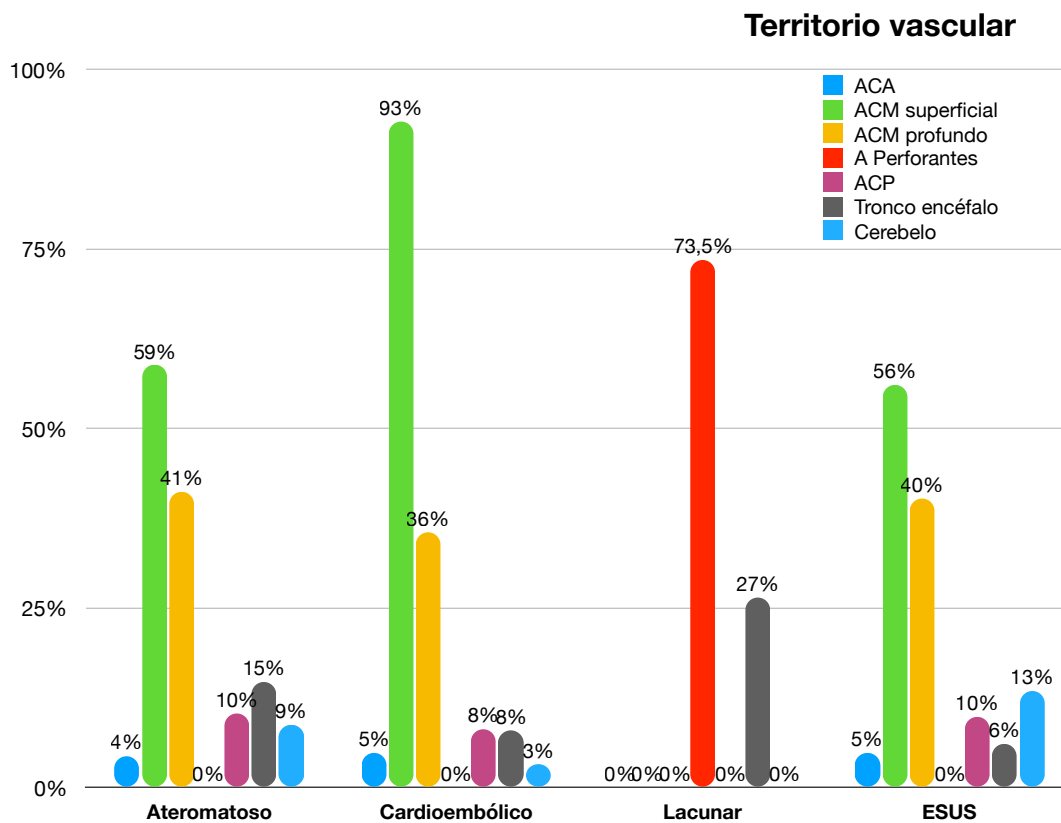


Figura 30: territorio vascular afectado según subtipo etiológico.



OBJETIVO 4: Establecer el porcentaje de pacientes con ictus isquémico no lacunar de etiología no aterosclerótica a quienes se acaba diagnosticando una FA de novo.

Para desarrollar este objetivo se dispuso de la información de la primera cohorte de 488 sujetos. De ellos, a 86 la etiología fue AT (17,6%) y a 80 (16,4%) lacunar. 120 (24,6%) sujetos sufrían una FA conocida y 26 (5,3%) tenían o se les diagnosticó otra fuente mayor de CE. Así, 322 (65,9%) sufrieron un ictus no lacunar de etiología no aterosclerótica. Entre ellos, 176 (36,1%) sin antecedente de FA conocida u otra fuente CE mayor. A 78 (44,3%) de los 176 se les diagnosticó de una FA no conocida. En 36 (46,2%) el diagnóstico se realizó mediante el ECG de urgencias. Así, en 42 (30%) de los 140 casos con criterios ESUS tras un estudio inicial se llegó al diagnóstico de FA (figura 31).

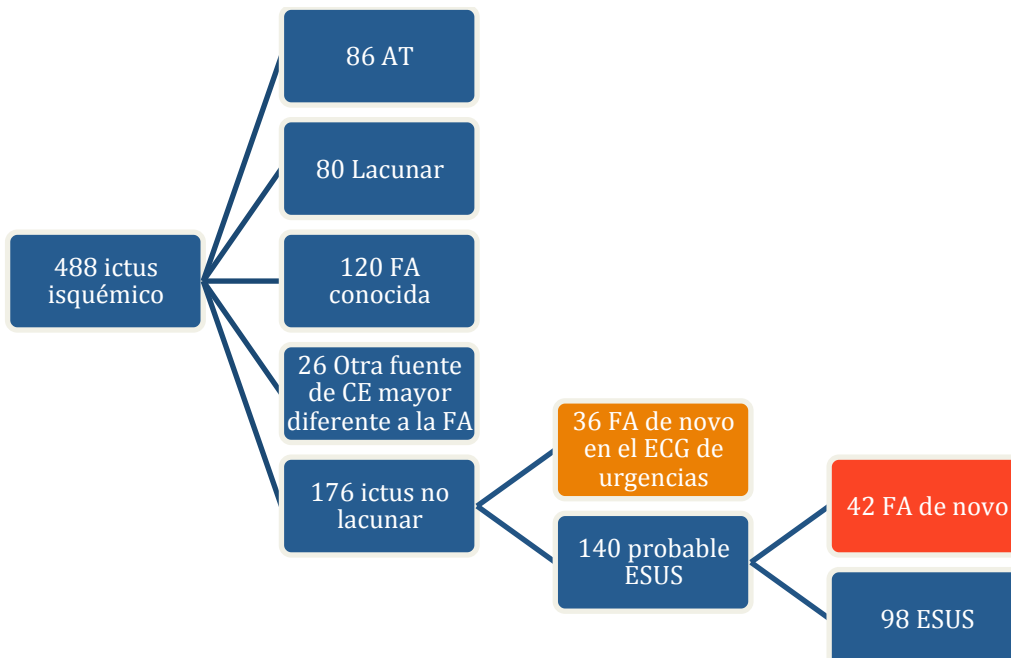


Figura 31: diagrama de flujo de la primera cohorte según la etiología.

Existen dos grandes estudios que han determinado la proporción de FA en sujetos con ictus criptogénico mediante registro prolongado del ECG. El primero de ellos llegó a diagnosticar una FA hasta en un 36% de los pacientes durante un seguimiento de 3 años mediante la monitorización continua implantada⁶² y en otro estudio, se detectó en un 14,9% con monitorización externa durante un mes⁶³.

No existen demasiados estudios que, como el nuestro, determinen el porcentaje de FA en los pacientes ESUS. En publicaciones anteriores^{36,42,45} en las que se ha realizado una monitorización ECG de 24h el porcentaje varía entre el 10,6% y el 29,1%. Este porcentaje se incrementa de forma significativa, hasta un 39,9%, cuando la monitorización se prolonga más allá de las 72 horas³⁸ (figura 32).

Nuestro alto porcentaje de nuevo diagnóstico de FA se puede justificar porque en la gran mayoría de casos, 127 (90,7%) de 140, se realizó una monitorización de 72 horas.

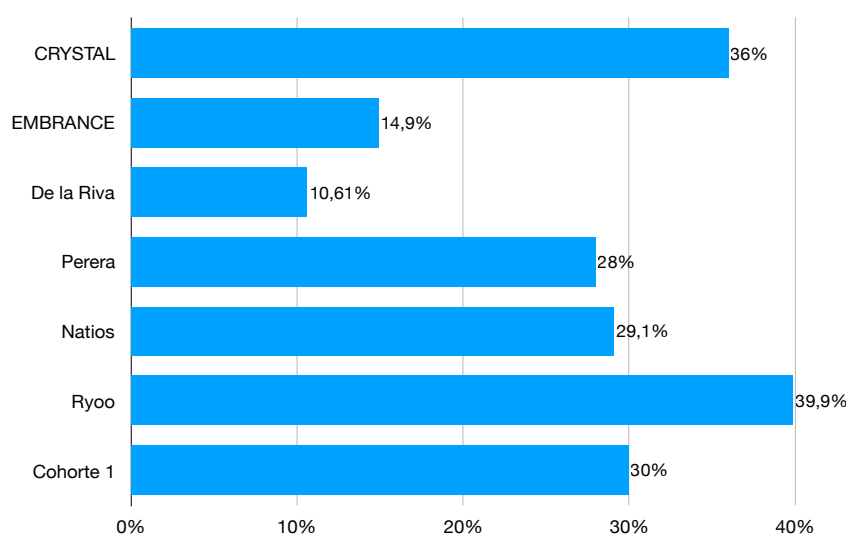


Figura 32: porcentaje de FA en pacientes ESUS según los estudios publicados anteriormente.



OBJETIVO 5: Diferencias en las características clínicas y radiológicas de los pacientes con FA novo en comparación con sujetos ESUS.

Como ya se ha mencionado anteriormente, el concepto de ESUS nació principalmente para identificar el grupo de sujetos dentro del subtipo etiológico de indeterminado según la clasificación TOAST cuyas características clínicas sugiriesen un fuente embólica mayor todavía no descubierta. Entre ellas, la principal la FA. En este sentido es importante identificar las características de los pacientes con criterios ESUS que finalmente son diagnosticados de una FA de *novo*. De esta manera se pueden determinar con más precisión los pacientes que requieran de un estudio más exhaustivo para detectar dicha arritmia cardíaca.

Tras el estudio de la cohorte 1 hemos podido concluir que los sujetos con FA conocida tienen tanto características clínicas como radiológicas que los hacen singulares frente a los sujetos con FA de *novo* y éstos frente a los sujetos finalmente clasificados como ESUS.

Así la edad es mayor en los sujetos con FA conocida que en los sujetos con FA de *novo* y que los sujetos con ESUS. La misma circunstancia sucede con la proporción de mujeres, la puntuación en la escala CHAD₂DS₂VASC, la gravedad del ictus y el volumen de lesión. En cambio el antecedente de tabaquismo fue mayor en los sujetos ESUS que en los FA de *novo* y FA conocida. Por lo que refiere a los patrones de lesión, el fragmentado junto con las lesiones en varios territorios vasculares y las lesiones en el territorio superficial de la ACM fueron más frecuentes en los sujetos con FA conocida que en los sujetos con FA de *novo* y los ESUS. En cambio, el patrón cortical y

las lesiones en el cerebelo fueron más frecuentes en los sujetos ESUS. El análisis por separado de los sujetos ESUS y los sujetos con FA de nuevo diagnóstico se resumen en la tabla adjunta:

Variable	Tipo de relación
Edad	FA de novo > ESUS
CHA2-DS2-VASC	FA de novo > ESUS
NIHSS	FA de novo > ESUS
Proporción TACI	FA de novo > ESUS
Niveles LDL	ESUS > FA de novo
Volumen lesión en DF	FA de novo > ESUS
Patrón fragmentado en un territorio vascular	FA de novo > ESUS
Múltiples territorios vasculares	ESUS > FA de novo
Subcortical	ESUS > FA de novo

Tabla 49: Análisis de las diferentes variables según la relación entre FA de novo y ESUS.

Los pacientes ESUS siguen siendo más jóvenes que los de FA de *novo* aunque no se observan diferencias en la distribución de sexos. Tampoco existen diferencias en la distribución de factores de riesgo vascular pero el Icl es más grave en los sujetos con FA de nuevo diagnóstico. El patrón de lesión parece diferenciar los dos tipos de pacientes. El patrón fragmentado y la afectación del territorio superficial de la ACM, como en el CE y en los sujetos con FA conocida, es más habitual en los sujetos con FA de novo que en los sujetos ESUS. Así, cuatro de cada cinco sujetos con FA de novo tiene



afectación del territorio superficial de la ACM y, en uno de cada dos un patrón fragmentado. En cambio, en los sujetos ESUS presentan un patrón fragmentado en algo menos de dos de cada cinco sujetos y poco más de uno de cada dos una afectación del territorio de la ACM antes comentado. El patrón subcortical y el de múltiples territorios vasculares es más frecuente en los ESUS tal como se ha comentado en el apartado anterior. En este sentido vuelve a ser interesante comentar el estudio de Ryoo y colaboradores³⁸. En la misma línea creemos que entre el grupo de sujetos con ESUS hay personas a quienes no se le ha llegado a diagnosticar una FA paroxística, y personas con otro tipo de fuentes embolígenas tanto mayores como podría ser la ateromatosis complicada del cayado de la aorta como fuentes menores como la FOP. El posible subgrupo de ESUS con FA paroxística sería el compuesto por personas mayores, especialmente mujeres, con un patrón fragmentado en un territorio vascular. El de la ateromatosis del cayado aórtico lo formarían sujetos con lesiones pequeñas en múltiples territorios vasculares como ya se indicaron en estudios de necropsia previos¹³⁴; y el del FOP también lo constituirían sujetos con lesiones de pequeño volumen con predominio en el territorio del sistema vertebrobasilar¹³⁵.

Las diferencias entre el grupo de sujetos con FA conocida y los sujetos con nuevo diagnóstico de FA o ESUS puede plantear una interpretación del protagonismo de la FA durante la fase aguda o subaguda del ictus radicalmente diferente a la planteada con el nacimiento del concepto de ESUS^{73,75,136}. La FA podría ser consecuencia y no causa del ictus. Este hecho podría explicar las diferencias en los antecedentes o gravedad inicial del ictus y

en, sobretodo, las diferencias claramente significativas en el tamaño de la aurícula izquierda. En este sentido son interesantes las reflexiones de Sposato y colaboradores⁷⁹. De la misma forma que planteamos que dentro del grupo de sujetos con ESUS pueden haber diferentes subtipos etiológicos infradiagnosticados, en el grupo de sujetos con FA de nuevo diagnóstico se podrían plantear diferentes subtipos. Un grupo sería el compuesto por sujetos con FA previa que hasta el momento del Icl no han sido diagnosticados. En este caso, la FA es consecuencia de la enfermedad cardiaca previa. Otro grupo sería el que formarían los sujetos que han desarrollado una FA como consecuencia de la afectación de estructuras cerebrales o del tronco del encéfalo implicadas en la regulación del ritmo cardiaco⁷³. En este último grupo de pacientes no habría enfermedad cardiaca subyacente. Esta teoría explicaría que la gran mayoría de nuestros pacientes con FA de novo no tenga una aurícula izquierda dilatada. Sin embargo, otros autores sí han detectado diferencias en el tamaño auricular entre sujetos con FA de novo y sujetos ESUS²⁶.



OBJETIVO 6: Perfil de biomarcadores de los ictus isquémicos sin etiología definida inicialmente que se diagnostican FA de novo.

La determinación de un biomarcador para mejorar el proceso etiológico de las personas con ictus ha sido de gran importancia en los últimos años. El interés es especial en el ictus CE donde el principal reto es mejorar el rendimiento de las estrategias para el diagnóstico de una posible FA paroxística sobretodo en los pacientes con ictus no lacunar de mecanismo embólico.

Nuestro estudio ha analizado BM clásicos de dislipemia y otros menos convencionales ligados a inflamación (IL-6, hs-CRP) lesión neuronal (NSE), disfunción atrial (NT-proBNP)⁹³ y lesión miocárdica (troponina).

Como era de esperar, en nuestra cohorte observamos diferencias significativas en el perfil lipídico entre los diferentes subtipos etiológicos. Los niveles de LDL, los TG y el colesterol total fueron inferiores en el subtipo CE, mientras que los niveles de HDL eran mayores en los CE que en los otros subtipos. El subtipo etiológico lacunar fue el que presentó los niveles más elevados tanto de TG, colesterol total y LDL. Las diferencias en el uso de estatinas podrían justificar, en parte, que el subtipo AT no sea el que tenga los niveles de LDL más elevados (figura 33).

El papel del colesterol en la génesis del Icl es controvertido¹³⁷. Estudios recientes demuestran diferencias en los niveles de TG y lipoproteínas de no alta densidad, y no de la fracción LDL, entre los diferentes subtipos etiológicos. En el subtipo AT estos lípidos están más elevados¹³⁸.

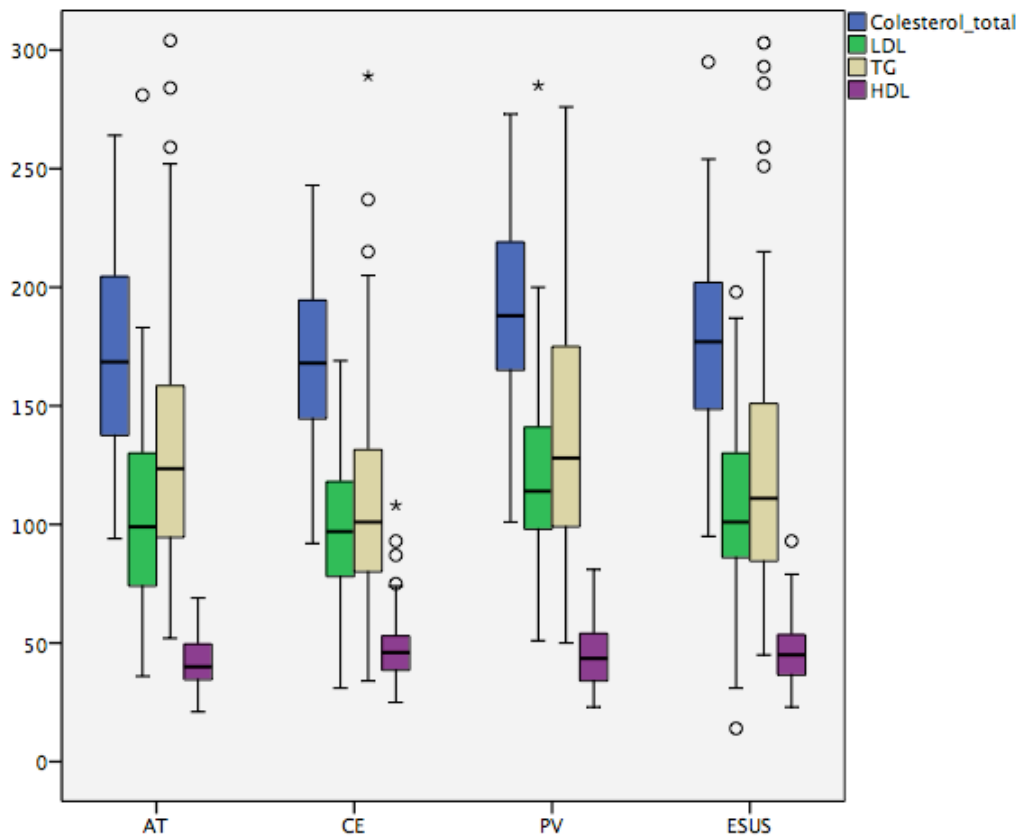


Figura 33: distribución de los BM del perfil lipídico según el subtipo etiológico. AT: ateromatoso, CE: cardioembólico, PV: pequeño vaso.

En la cohorte 1 observamos como el colesterol no HDL y la ratio colesterol total/HDL del subtipo AT y ESUS eran similares, mayores que el subtipo CE e inferiores que el subtipo lacunar (figura 34). El perfil de colesterol no tradicional, el colesterol no HDL que mide todas las apolipoproteínas B, parece tener mejor capacidad predictiva de aterogenicidad^{138,139}. La ratio colesterol total/HDL se relaciona con la resistencia a la insulina^{138,140}. Cuando se analizaron las diferencias entre los sujetos con FA conocida, FA de novo y ESUS las diferencias en los perfiles lipídicos clásicos y los nuevos no llegaron a ser significativas, probablemente por la limitación asociada a un tamaño muestral



pequeño. La ratio colesterol total/HDL llegó a diferenciar el subtipo ESUS de los sujetos con FA de nuevo diagnóstico (figura 35).

La ratio TG/HDL que es un indicador de partículas de LDL pequeñas¹³⁹ fue similar en los sujetos AT y del subtipo lacunar y significativamente mayor que en los sujetos CE y ESUS (figura 35). No hubo diferencias significativas entre el grupo de FA conocida, FA de novo y ESUS.

Hasta la fecha, sólo de la Riva y colaboradores han analizado el papel de los perfiles lipídicos no tradicionales en sujetos ESUS observando una buena correlación con el riesgo de recurrencia³⁶.

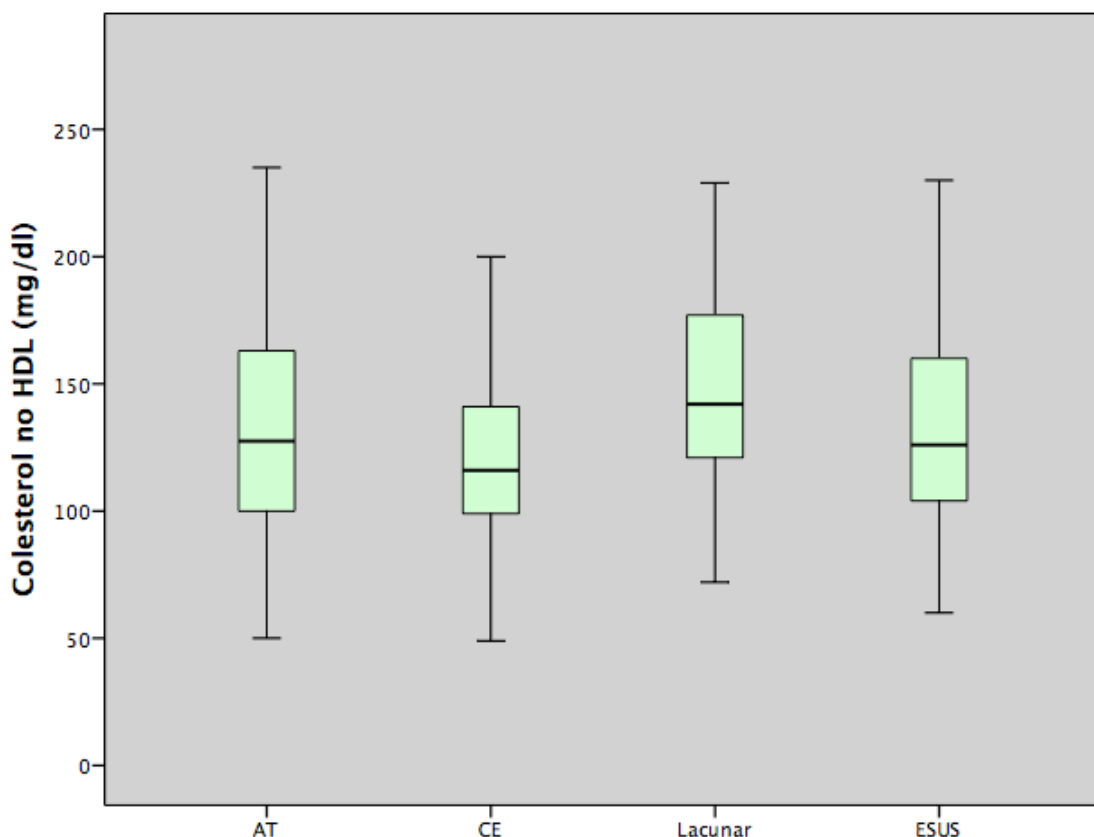


Figura 34: distribución del colesterol no HDL en función al subtipo etiológico. AT: ateromatoso, CE: cardioembólico

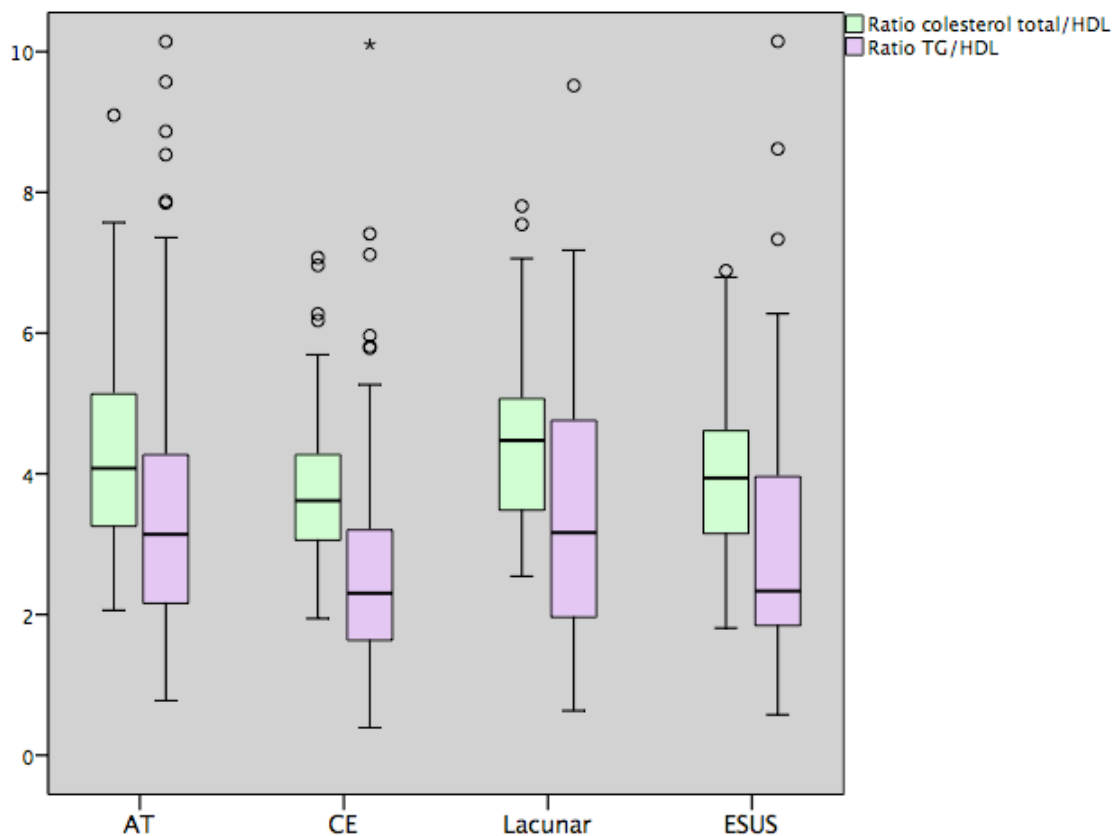


Figura 35: distribución de los ratios de colesterol (colesterol total/HDL y TG/HDL) en función al subtipo etiológico. AT: ateromatoso, CE: cardioembólico

Fuera de las diferencias en los perfiles lípidos séricos, en la cohorte 1 se observaron diferencias significativas en los biomarcadores tanto inflamatorios, de lesión cerebral, de lesión miocárdica y/o de enfermedad atrial entre los diferentes subgrupos etiológicos y entre las diferentes formas de FA y ESUS. Así el subtipo CE tuvo niveles mayores de NSE, hs-CRP, IL-6 y especialmente, troponina y NT-proBNP (figura 36). Las diferencias en NSE, hs-CRP e IL-6 se pueden explicar por el mayor volumen de lesión isquémica y de la respuesta inflamatoria asociada del subtipo CE con respecto a los otros.

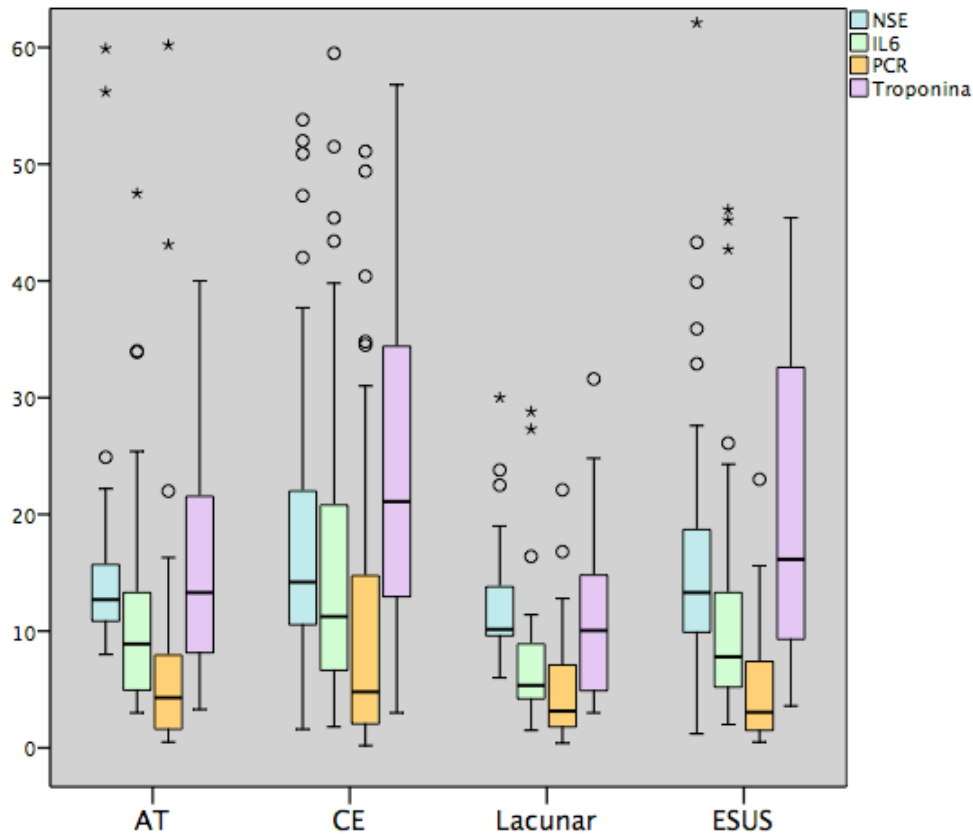


Figura 36: distribución BM no convencionales en función al subtipo etiológico. AT: ateromatoso, CE: cardioembólico

La asociación entre los BM atriales y el ictus CE se ha demostrado en varios estudios en la última década (tabla 50). Sobretudo se ha demostrado una buena correlación entre el NT-proBNP y la FA^{98,141}. Sólo el NT-proBNP ha presentado un poder discriminativo suficiente para el diagnóstico de FA de novo (AUC 0,77; 95% IC 0,70-0,83; $p < 0,0001$). Resultados similares a los nuestros se observaron en estudios con población con ictus criptogénico previos a la instauración del concepto ESUS^{94,95,104}. Creemos de interés resaltar que los niveles de NT-proBNP son significativamente diferentes entre los sujetos FA conocida y FA de novo. Hasta la fecha, existe una correlación entre la FA y/o la etiología CE y los niveles de NT-proBNP¹⁰³. Sin embargo, el

punto de corte no está bien establecido y varía entre las diferentes series. Atendiendo a las diferencias observadas entre los subtipos de FA, el punto de corte lo establecimos teniendo en cuenta el grupo de FA de novo, escogiendo como grupo control el subtipo ESUS que a su vez tiene niveles de NT-proBNP mayores que los otros subtipos etiológicos a excepción del CE (figura 37). También consideramos un punto de corte de mayor sensibilidad posible para poder tener una capacidad predictiva negativa más elevada, de forma que en los sujetos por debajo de 215 pg/mL la posibilidad de presentar FA de novo sea muy baja y se pueda evitar de esta manera, la realización pruebas de monitorización-ECG extensas en estos pacientes. El 40% de los sujetos ESUS presentó un nivel de NT-proBNP inferior a 215 pg/mL. Como se puede observar en las tablas adjuntas existen diferencias significativas en las características clínicas, evolución y datos de neuroimagen en el grupo ESUS en función de los valores de NT-proBNP. Los sujetos con NT-proBNP igual o superior a 215 pg/mL son más añosas, con mayor proporción de mujeres, puntuación en la escala CHA₂DS₂VASC más alto, mayor gravedad inicial en la escala NIHSS y peor evolución según la escala mRS a los 7 y 90 días que los sujetos con valores de NT-proBNP inferiores (tabla 51). Además, también se observan diferencias en los patrones de lesión de RM (tabla 52). El patrón fragmentado en un territorio vascular y las lesiones en múltiples territorios son más frecuentes entre los sujetos con valores elevados de este BM. En cambio, el patrón de lesión cortical única es más frecuentes entre los sujetos con niveles bajos (tabla 52). Consideramos realmente remarcable la capacidad de NT-proBNP de diferenciar los subgrupos de sujetos dentro del grupo de ESUS. Probablemente, los sujetos con NT-proBNP \geq 215pg/mL se asemejan más a



los sujetos con una fuente cardioembólica mayor o con una FA de debut. En esta línea es destacable la diferencia significativa en el volumen de la aurícula izquierda.

Artículo	n	Biomarcador	Resultados
Yaghi y col. 2018 (**)	1129	TnT	>TnT en fase aguda asociado a origen CE. >TnT en ESUS que en no CE.
Nakamura y col. 2018	399	BNP	>BNP se asocia a ictus CE sólo o combinado con FR.
Merkler y col. 2017 (**)	512	TnT	> TnT en ESUS y no en AT o PV.
Chaudhuri et al. 2015	270	BNP	BNP factor independiente para ictus CE.
Wu et al. 2015	172	BNP	BNP > 66,5ng/ml identifica CE.
Llombart et al. 2015.	2834 (metanálisis)	BNP, ProBNP	BNP y proBNP elevado se asocia con ictus CE.
Purroy et al. 2014	140	BNP, NT-proBNP , IL1 α , IL6, NSE, TNF α , hs-CRP	proBNP elevado se asocia a FA en AIT.
Fonseca et al. 2014 (*)	264	NT-proBNP	NT-proBNP predice FA paroxística en ictus indeterminado.
Shibazaki et al. 2012	584	BNP	BNP predice FA en pacientes con ictus agudo.
Nigro et al. 2014.	441	BNP y TnT	BNP mejora la identificación ictus CE. > TnT en ictus CE pero no discrimina.
Berntsson et al. 2014.	227	NT-proBNP MR-ANP	NT-proBNP y MR-ANP elevados implican > riesgo de ictus CE.
Yang et al. 2014.	2958	BNP y proBNP	BNP útil como marcador precoz para diagnóstico ictus CE.
Kara et al. 2014	3675	BNP	BNP predice ictus CE independiente de patología coronaria.
Maruyama et. al 2014	231	BNP	BNP se relaciona con >> mRS y tamaño lesional.
Suissa et al 2013	300	BNP	BNP < 131pg/ml descartaría CE.
Hajsadeghi et al. 2013	125	NT-proBNP	NT-pro-BNP discriminativo en ictus CE de otros subtipos.
Rodriguez-Yañez et al. 2013 (*)	372	NT-proBNP	> pro-BNP > % detectar FA en 2 años de seguimiento ictus indeterminado.

Folsom et al. 2013	10902	Lp-PIA ₂ , TnT , proBNP , PCR, eGFR	TnT, proBNP elevado >> riesgo de ictus CE.
Zhixin et I. 2013	238	BNP	Niveles >BNP en ictus CE.
Santamarina et. al 2012 (*)	274	BNP, DD, CKMB, myoglobine	>BNP, CKMB en ictus se asocia a CE.
Montaner et al. 2009	707	PCR, DD, MMP-9, S100b, BNP, caspasa-3, neurotrophin-3, chimerin, secretagogin.	BNP elevado identifica etiología CE. Combinación con la clínica >> Sensibilidad y Especificidad.
Yukiri et al. 2008	131	BNP	BNP marcador predictivo CE.
Naya et al. 2008	99	BNP	BNP junto alteración flujo orejuela predice origen CE.

Tabla 50: artículos sobre BM en etiología cardioembólica en la última década. (*) artículos de BM en pacientes con ictus indeterminados. (**) artículos que estudian BM en población ESUS.

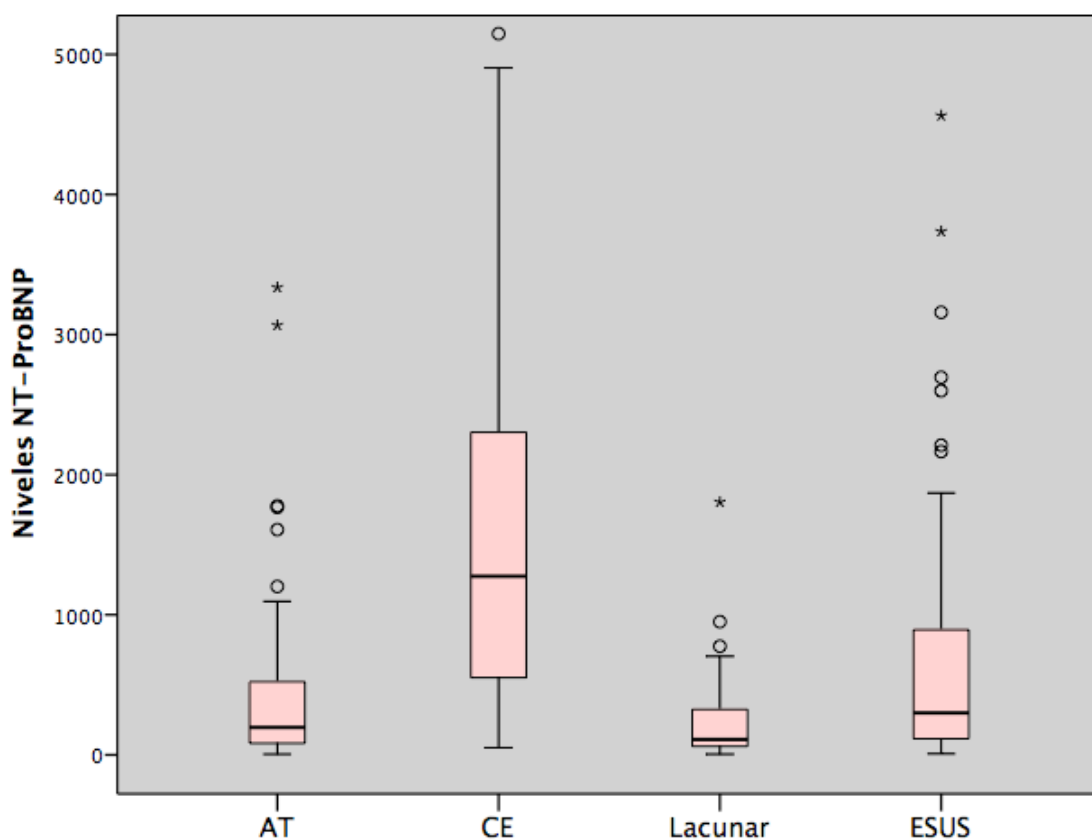


Figura 37: niveles de NT-proBNP según subtipo etiológico. AT: ateromatoso, CE: cardioembólico



	ESUS	NT- proBNP<215	NT- proBNP≥215	p-valor
Total. n (%)	98 (55,7)	39 (39,8)	59 (60,2)	
Edad. Media (DE) años	71,8 (11,8)	64,8 (11,6)	76,3 (9,5)	<0,001
Características basales				
Sexo femenino	40 (40,8)	10 (25,6)	30 (50,8)	0,029
Alcoholismo	4 (4,1)	4 (10,3)	0 (0)	0,012
tabaquismo	20 (20,4)	10 8 (25,6)	10 (16,9)	0,273
HTA	68 (70,1)	24 (61,5)	44 (74,6)	0,324
DM	21 (21,4)	8 (20,5)	13 (22,0)	0,948
Hiperlipidemia	48 (49,0)	18 (46,2)	30 (50,8)	0,996
Icl previo	12 (12,2)	3 (7,7)	9 (15,3)	0,247
cardiopatía isquémica	6 (6,2)	1 (2,6)	5 (8,5)	0,645
CHA ₂ DS ₂ VASC	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (3,0-5,0)	5,0 (4,0-6,0)	<0,001
Gravedad del ictus				
mRS previo mediana (IRC)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,500
NIHSS al ingreso Mediana (IRC)	5,0 (3,0-9,5)	4,0 (2,0-7,5)	7,0 (3,0-10,0)	0,037
Clasificación topográfica				
TACI	17 (17,9)	4 (10,3)	13 (22,0)	0,428
PACI	46 (48,5)	20 (51,3)	26 (44,1)	
POCI	14 (14,7)	7 (17,9)	7 (11,9)	
LACI	18 (18,9)	8 (20,5)	10 (16,9)	
Volumen aurícula izquierda	41,0 (36,0-46,0)	40,0 (35,0-43,0)	43 (38,0-47,0)	0,020
Evolución				
mRS 7d	2,0 (1,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,5 (1,0-4,0)	0,024
mRS 90d	1,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-2,0)	2,0 (0,0-3,0)	0,080

Tabla 51: características clínicas de los pacientes ESUS en función del valor de NT-proBNP.

	ESUS	NT- proBNP<215	NT- proBNP≥215	p-valor
	N=81	N=32 (39,5)	N=49 (60,5)	
DF volumen. Mediana (ICR) mL	2,9 (0,7-12,1)	3,4 (0,7-10,0)	2,5 (0,5-15,1)	0,961
Patrones lesión en difusión.				
Fragmentado en un territorio vascular	31 (38,3)	8 (25,0)	23 (46,9)	0,028
Múltiples territorios vasculares	12 (14,8)	2 (6,3)	8 (16,3)	
Cortical única	26 (32,1)	16 (50,0)	10 (20,4)	
Subcortical	12 (14,8)	5 (15,6)	7 (14,3)	
Territorios vasculares				
ACA	4 (4,9)	2 (6,3)	2 (4,1)	0,566
ACM, superficial	46 (56,8)	20 (62,5)	26 (53,1)	0,759
ACM, profundo	26 (32,1)	10 (31,3)	16 (32,7)	0,597
ACP	8 (9,9)	1 (2,6)	7 (14,3)	0,230
Tronco encéfalo	5 (6,2)	0 (0)	5 (10,2)	0,055
Cerebelo	11 (13,6)	1 (3,1)	10 (20,4)	0,041
Lesiones vasculares crónicas.				
Lesión cortical crónica previa	16 (20,3)	3 (9,4)	13 (26,5)	0,134
Infarto lacunar crónico	19 (24,4)	10 (31,3)	9 (18,4)	0,409
Escala Fazekas subcortical	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (0,0-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,710
Escala Fazekas periventricular	1,0 (0,0-2,0)	0 (0,0-2,0)	1,0 (0,0-2,0)	0,741
Escala Wahlund	4,0 (1,0-8,5)	3,0 (0,0-9,0)	4,0 (1,5-8,0)	0,557

Tabla 52: características radiológicas de los pacientes ESUS en función del valor de NT-proBNP.

El aumento de los niveles de troponina se ha documentado recientemente tanto en sujetos ESUS como en sujetos CE^{109,142-145}. Se postula que dicho BM podría aflorar la lesión miocárdica mecánica como consecuencia de la migración del émbolo desde el corazón a las arterias cerebrales o bien un proceso de fibrosis ventricular¹⁴⁶. En nuestro estudio, su capacidad para discriminar el embolismo fue significativamente menor que el NT-proBNP (ABC 0,61; 95%IC 0,53-0,68; p 0,002).



Finalmente, destacar que los principales predictores de FA de novo en nuestra serie fueron la edad y el valor de NT-proBNP. Los sujetos con NT-proBNP igual o superior a 215 pg/mL tuvieron hasta seis veces más probabilidad de tener una FA no conocida previamente.

OBJETIVO 7: Diferencias en el pronóstico funcional de los pacientes con ESUS en comparación con los otros subtipos etiológicos.

El gran interés por conocer mejor las características de los pacientes ESUS para poder discernir si se pueden beneficiar, como la mayoría de los sujetos CE, de un tratamiento de prevención secundaria antitrombótico^{27,34,35,52} ha eclipsado el interés por analizar el pronóstico funcional de estos sujetos. Como se ha comentado, ya era conocida la mayor benignidad inicial de los ICI con criterios ESUS. En la presente tesis mediante dos cohortes independientes demostramos que la menor afectación inicial se traduce con una mejor evolución funcional tanto durante el ingreso (cohorte 2) como a los 7 y 90 días de seguimiento (cohorte 1) que los otros subtipos etiológicos (figura 38).

El peor pronóstico de los sujetos CE es bien conocido¹⁴⁷. Éstos pacientes presentan un mayor volumen lesional afectando principalmente al territorio de la ACM. Este territorio irriga ciertas zonas estratégicas como el opérculo, la ínsula, el lóbulo parietal inferior derecho o el córtex temporal medial izquierdo, que se han relacionado con un peor pronóstico funcional¹⁴⁸. Además, el hecho que los sujetos CE sean mayores que el resto de subtipos también explica una peor evolución^{97,149-154}. Sólo un estudio previo ha analizado las diferencias en el pronóstico a largo plazo entre sujetos CE y ESUS⁴⁷. Según dicho estudio tras la comparación de 149 pacientes ESUS y 235 sujetos con ictus CE, el pronóstico funcional a los 6 meses fue significativamente mejor en los ESUS que en los CE. La justificación para estos resultados se basa en la diferencia de edad y en la mayor gravedad inicial.



Merced al análisis de la primera cohorte se ha evidenciado que la evolución de los sujetos ESUS es mejor que la de los pacientes con FA ya conocida, tanto a los 7 como 90 días y, también parece discretamente mejor a la evolución de los 3 meses de los pacientes con FA de nuevo diagnóstico. Estos resultados reafirmarían los reflejados en el estudio de Ntaios y colaboradores, dónde no hubieron diferencias en el pronóstico funcional entre los sujetos con FA de novo y los ESUS a los 3 meses⁴⁵. Las diferencias en el pronóstico de los dos tipos de FA ya se han descrito previamente¹⁵⁵. Estas diferencias en la evolución se podrían explicar en parte por las diferencias en la composición histológica del trombo embólico entre FA conocida y de novo. De tal manera que el trombo de la FA conocida es de mayor tamaño y presenta niveles solubles de p-selectina más elevados¹⁵⁶. Otra posible explicación de la peor evolución es la diferencia en la edad. En nuestra cohorte, como ya se ha descrito previamente, la edad de los sujetos con FA conocida es mayor que la de los sujetos con FA de novo⁵³.

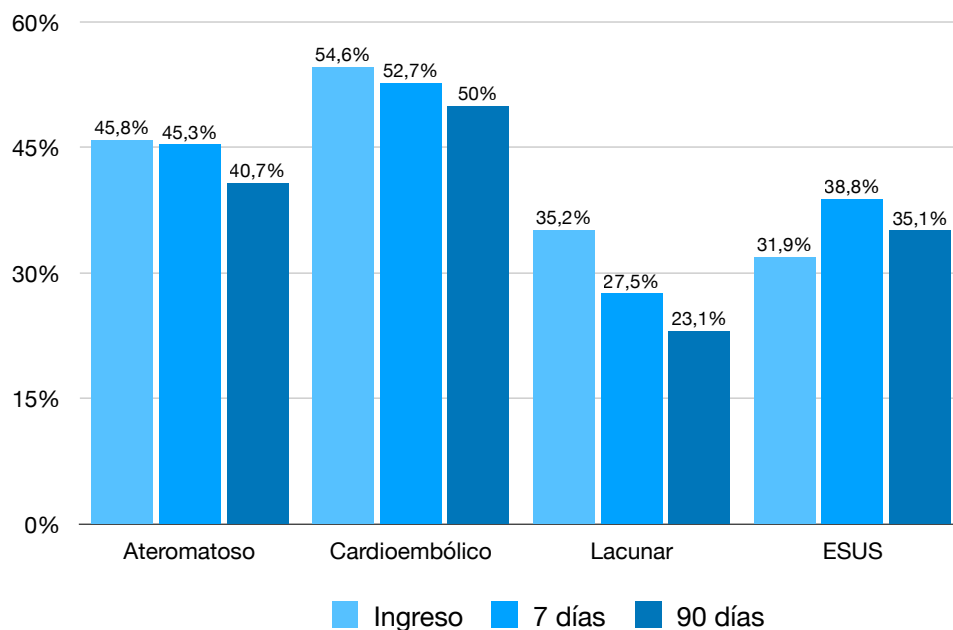


Figura 38: Porcentaje de mala evolución funcional ($mRS \geq 3$) durante el ingreso, 7 y 90 días según el subtipo etiológico

Según datos de la segunda cohorte, los pacientes ESUS presentan una mejor evolución y menor aparición de complicaciones durante su ingreso que los sujetos CE (figura 39). Como anteriormente, la mayor gravedad y la mayor edad podría justificar este hecho^{150-152,154}. Los datos de mortalidad son importantes para tener en cuenta. Según datos de la segunda cohorte, los pacientes ESUS presentaron una tasa de mortalidad intrahospitalaria muy inferior que el resto de subtipos etiológicos, llegando a ser hasta 8 veces menos que en los ictus CE (figura 40).

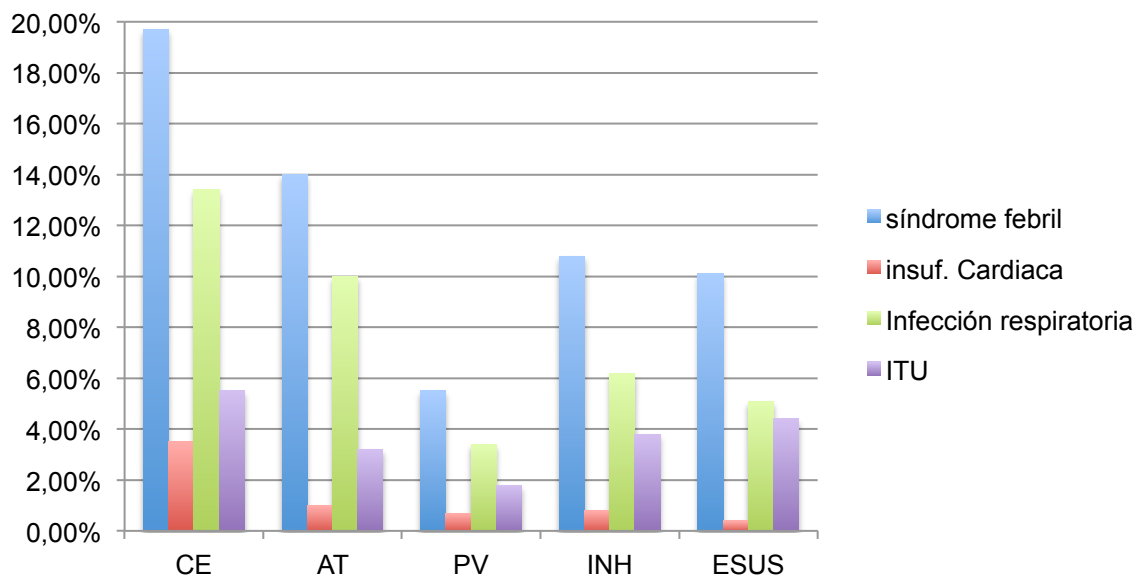


Figura 39: porcentaje de las complicaciones intrahospitalarias de pacientes con ictus. AT: ateromatoso, CE: cardioembólico, PV: pequeño vaso, INH: inusual.

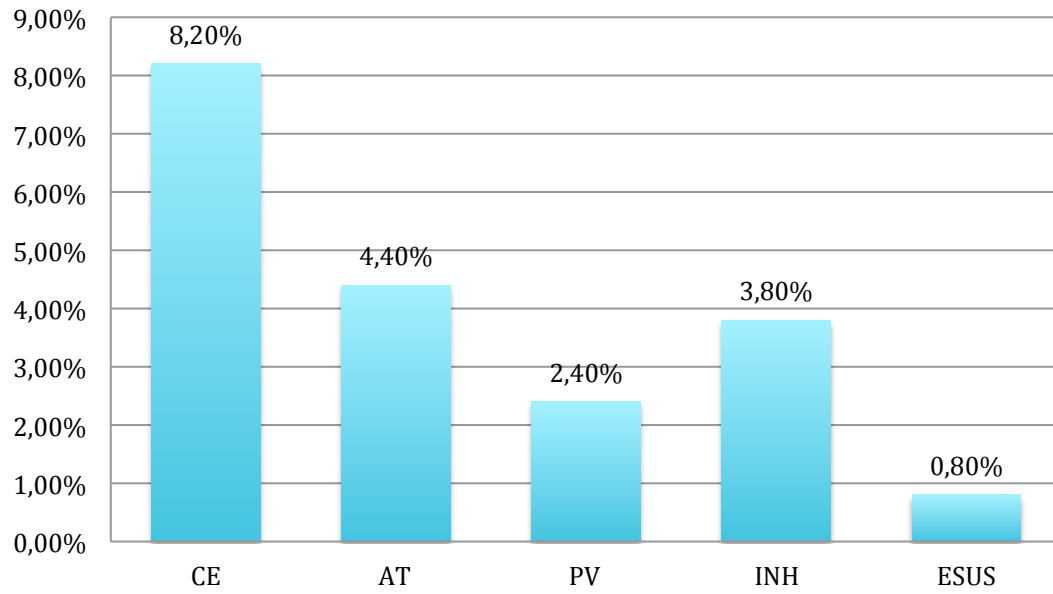


Figura 40: Tasa de mortalidad intrahospitalaria en cohorte 3 ($p < 0,0001$). AT: ateromatoso, CE: cardioembólico, PV: pequeño vaso, INH: inhabitual.

OBJETIVO 8: Establecer los predictores de mal pronóstico funcional en los sujetos ESUS.

Como sucede con las características clínico-radiológicas y la gravedad inicial del Icl creemos que el grupo de sujetos ESUS es un grupo heterogéneo por lo que refiere a su evolución funcional. Existen muy pocos estudios previos que analicen la evolución funcional de los sujetos ESUS^{45,47}. Observamos como tanto la edad, como el NIHSS inicial, el volumen de lesión y los niveles de IL-6 se asocian a mal pronóstico a los 3 meses de seguimiento en la primera cohorte. En la segunda cohorte, nuevamente la edad, y el NIHSS inicial, así como la presentación en forma de TACI y las infecciones respiratorias se comportaron como predictores de mal pronóstico durante el ingreso. También son de interés los datos relevados anteriormente en los que se demuestra que los sujetos ESUS con NT-proBNP igual o superior a 215 pg/mL tienen una peor evolución.

Entre los resultados, lo más novedoso es el papel predictivo de IL-6 entre los ESUS (figura 41). Los sujetos con valores mayores de 5,0 pg/dl, presentaron una peor evolución funcional. La IL-6 es una citoquina proinflamatoria. El proceso de isquemia activa la expresión de esta citoquina por astrocitos y microglía induciendo fenómenos tanto de neurotoxicidad como de neuroprotección¹⁵⁷. Un reciente metanálisis con datos individuales de 4112 personas demuestra una asociación independiente entre los niveles de IL-6 y el pronóstico de sujetos con Icl aunque con un valor predictivo adicional moderado¹⁵⁸. Una posible explicación de esta correlación es su relación con la lesión cerebral¹⁵⁹ aunque en nuestro modelo su capacidad predictiva es



independiente del volumen de lesión. Hay autores que justifican su capacidad predictiva por su correlación con el desarrollo de infecciones¹⁶⁰. En esta línea, la asociación entre infecciones respiratorias y mal pronóstico observada en la segunda cohorte es importante.

El protagonismo de la edad y la gravedad inicial del ictus medida mediante la escala NIHSS está respaldado por numerosos artículos^{97,150-154,161-165}. Lo mismo sucede con las complicaciones infecciosas¹⁶⁶⁻¹⁷¹.

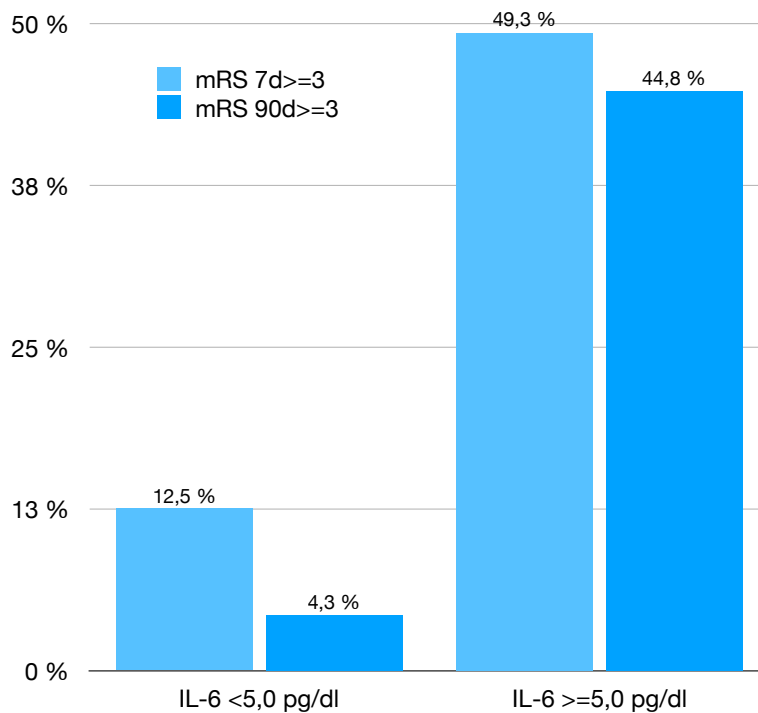


Figura 41: Predicción del pronóstico funcional de los pacientes ESUS en función del valor de IL-6.

OBJETIVO 9: Riesgo de recurrencia de los sujetos ESUS a los 90 y 365 días y compararlo con los otros subtipos etiológicos.

Uno de los aspectos más relevantes tras el nacimiento del concepto ESUS es el análisis de del riesgo de recurrencia de este subtipo etiológico. El concepto ESUS apareció en gran medida con la intención de ampliar la indicación de los anticoagulantes directos a este subtipo teniendo en cuenta que existe una alta sospecha de embolismo de origen cardiaco³⁰⁻³³.

Estudios previos aportan datos contradictorios. Según Putaala y colaboradores⁴⁶ el riesgo de recurrencia tras 21 meses de seguimiento fue mayor en los sujetos ESUS que en los CE y no CE (10% vs. 5% y 5% respectivamente). En cambio, Arauz y colaboradores observaron como el riesgo de recurrencia tras 19 meses de mediana de seguimiento fue mayor en los sujetos CE que en los sujetos ESUS sin que las diferencias llegasen a ser estadísticamente significativas (9,8% vs. 5,4%; p=0,12).

En nuestra primera cohorte el riesgo de recurrencia a los 90 días y del primer año fue del 3,1% y del 5,1% respectivamente (figura 42). Estos datos son similares a los publicados previamente. En el estudio NAVIGATE-ESUS que comparó el tratamiento con AAS con Rivaroxaban en ESUS observó un riesgo de recurrencia anual del 4,7% en ambos grupos³³. El riesgo de recurrencia anual fue de 5,6% en un estudio multicéntrico que incluyó a 1.095 sujetos ESUS⁴⁵. La revisión de Hart y colaboradores estima dicho riesgo en 4,5% anual³⁵. Es relevante resaltar que no hubieron diferencias estadísticamente significativas con los otros subtipos etiológicos ni con los sujetos con FA



conocida o con FA de nuevo diagnóstico pese a que el riesgo de recurrencia fue mayor en los sujetos AT y menor en los sujetos de etiología lacunar. Esta tendencia ya se ha descrito¹².

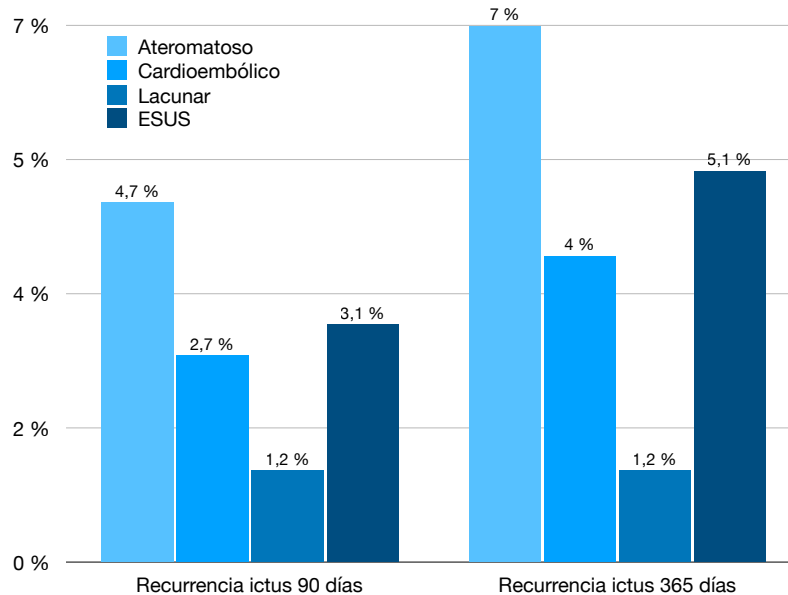


Figura 42: riesgo de recurrencia según subtipo etiológico.

Al igual que otros estudios previos no encontramos ningún predictor clínico de recurrencia^{46,47}. La puntuación en la escala CHA2-DS2-VASC no se asoció al riesgo de desarrollar un nuevo Ictus a diferencia del estudio de Ntaios y colaboradores⁴⁵. Sí observamos una correlación con los niveles de colesterol total. Previamente, de la Riva y colaboradores habían confirmado una asociación entre lípidos no tradicionales y el riesgo de recurrencia en ESUS³⁶. Nos ha sorprendido el papel de NSE. NSE es la forma neuronal de la enzima enolasa glicolítica intracitoplasmática que cataboliza la interconversión de 2-fosfoglicerato y fosfoenolpiruvato. Un incremento de NSE es indicativo de lesión neuronal ya que esta enzima no se secreta de forma fisiológica¹⁷². Su

principal utilidad clínica está relacionada con el pronóstico tras un coma postanóxico^{173,174}. En sujetos con Icl y con trombosis venosa sus niveles se han correlacionado con el pronóstico funcional o con la gravedad inicial del ictus¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. En nuestra cohorte, los sujetos con peor evolución funcional tuvieron niveles de NSE más elevados pero la asociación observada medida mediante el ABC no fue relevante clínicamente. En cambio la asociación con la recurrencia sí. La interpretación fisiopatológica es difícil más cuando no ha habido asociación con la gravedad del ictus. Además, la determinación con mayor utilidad clínica parece ser la recogida a las 72 horas cuando se obtienen los valores más elevados y no la basal¹⁷⁷.

VIII. LIMITACIONES.

Para desarrollar los objetivos de la presente tesis relacionados con las características de los sujetos ESUS se han analizado dos cohortes de sujetos de característica bien diferenciadas. La primera cohorte la componen sujetos reclutados de forma prospectiva. En cambio, la segunda cohorte es una cohorte que aunque los sujetos se han incluidos de forma prospectiva el análisis se ha realizado de forma retrospectiva. Pese a que la primera cohorte dispone de un número de pacientes no desdeñable, la población de interés no es demasiado extensa lo que limita la reproductibilidad de los resultados. La segunda cohorte es muy extensa y tiene el valor de ser un registro multicéntrico pero las variables recogidas son limitadas.

Los datos de RM aportan información valiosa, sin embargo no a todos los sujetos de la primera cohorte se les ha realizado. Los motivos por los que la RM no se ha realizado van desde contraindicaciones a la decisión del facultativo a cargo del paciente. Así, puede existir un sesgo en la selección de pacientes, quedando excluidos aquellos pacientes más graves.

La naturaleza multicéntrica del estudio puede acarrear limitaciones. Pese a que todos los centros participantes forman parte de un mismo grupo de estudio puede haber diferencias entre los centros. Especialmente importante en relación a las diferencias en la interpretación o puntuación de la escala mRS en la segunda cohorte.

VIII. Limitaciones

En nuestro estudio se siguieron los criterios ESUS de la definición de Hart. En la segunda cohorte sólo se exigió una monitorización ECG mínima de 24 horas. En la gran mayoría de sujetos de la primera cohorte la monitorización fue de 72 horas o más. En esta segunda cohorte no se registró el número exacto de días de monitorización. La realización de un estudio etiológico más exhaustivo hubiese proporcionado a nuestro estudio un mayor interés científico. Son pocos los pacientes a quienes se realizó un estudio ecocardiográfico transesofágico. Según un estudio de Katsanos y colaboradores, la realización de esta técnica permite identificar una causa mayor de embolismo en casi uno de cada siete sujetos explorados⁴⁴. Igualmente, la determinación de la existencia de un FOP en todos los sujetos ESUS hubiese sido de gran interés y hubiese ayudado a interpretar los resultados y las diferencias en las características de neuroimagen de los sujetos ESUS.

IX. CONCLUSIONES.

- Entre uno de cada diez y uno de cada cinco sujetos con Icl cumplen criterios ESUS.
- Pese a que la sospecha inicial de los sujetos ESUS es un mecanismo embólico, presentan unas características clínicas propias que difieren de los otros subtipos etiológicos, incluso de los sujetos con FA de nuevo diagnóstico.
- Existen características radiológicas propias de los pacientes ESUS que los diferencian de los otros subtipos etiológicos e incluso de los sujetos con FA conocida o de novo.
- En dos de cada cinco sujetos con Icl no lacunar de etiología no aterosclerótica se acaba descubriendo una FA de nuevo diagnóstico.
- El NT-proBNP es el único BM que demuestra una buena discriminación para el nuevo diagnóstico de FA en pacientes inicialmente ESUS.
- El patrón de lesión y los niveles de NT-proBNP permiten diferenciar varios subtipos de ESUS según la sospecha etiológica subyacente: ateromatosis de cayado aórtico, fuente cardioembólica mayor o fuente cardioembólica menor

IX. Conclusiones

- Las diferencias clínicas, radiológicas, de niveles de BM y tamaño de la aurícula izquierda entre los sujetos con FA conocida y los sujetos con FA de nuevo diagnóstico plantean subdividir a estos últimos sujetos en FA de origen cardíaco (causante del ictus) y FA de origen neurógeno (consecuencia del ictus).
- Los pacientes ESUS evolucionan más favorablemente que los otros subtipos etiológicos, en especial mejor que el CE. Tienen menos complicaciones intrahospitalarias y una mínima tasa de mortalidad.
- Se han identificado predictores de mal pronóstico funcional entre los sujetos ESUS como la edad, la gravedad inicial del ictus y los niveles de NT-proBNP e IL-6.
- La recurrencia anual de los sujetos ESUS que es del 5,1% no difiere significativamente del resto de subtipos etiológicos.

ANEXOS.

ANEXO I. Escalas diagnósticas y pronósticas del estudio.

Tabla 1: Clasificación Trial Org 10172 in Acute Stroke Treatment System (TOAST)

Ateromatosis de gran vaso.
Estenosis >50% u oclusión de una arteria principal o rama cortical. En neuroimagen serán característicos las lesiones corticales, cerebelosas, de tronco o subcortical de >1,5 cm. Ausencia de fuente cardioembólica.
Cardioembolismo.
Ictus causado por fuentes embolígenas cardíacas que se dividen en de alto riesgo y de riesgo medio. Los hallazgos de neuroimagen son iguales que los de causa ateromatosa.
Enfermedad de pequeño vaso o ictus lacunar.
Consisten en síndromes lacunares clásicos, sin afectación cortical. Producidas por microateromatosis y/o lipohialinosis de las arterias perforantes cerebrales. La HTA o diabetes mellitus apoyan el diagnóstico. Lesiones de <1,5 cm subcortical o en tronco en neuroimagen.
Etiología inhabitual
En pacientes sin factores de riesgo vascular y en ausencia de las causas de los anteriores grupos. Se tratan de causas poco frecuentes como arteriopatías no arterioescleróticas, como arteritis o arteriopatías hereditarias; enfermedades sistémicas o alteraciones de la coagulación. La causa más frecuente es la disección de la arteria extra o intracraneal.

Tabla 3: Clasificación de Oxfordshire (OSCP) de Bramford y colaboradores (1991)

Infarto total de la circulación anterior (TACI).
Características: Alteración de funciones corticales (afasia, discalculia, alteraciones visuoespaciales como hemianopsia) +

Déficit motor y sensitivo, por lo menos en dos de las siguientes regiones: cara, miembro superior y/o miembro inferior

Infarto parcial de la circulación anterior (PACI).

Características:

Dos de las tres características del TACI, o
Déficit aislado de funciones corticales, o
Déficit motor y/o sensitivo más restringido (p. ej. confinado a un miembro)

Infarto lacunar (LACI).

Presencia de un síndrome lacunar clásico:

Síndrome hemimotor puro o
Síndrome hemisensitivo puro o
Síndrome sensitivomotor o
Ataxia-hemiparesia o
Disartria mano torpe) o
Movimientos anormales focales y agudos.

Infarto de circulación posterior (POCI)

Presencia de alguna de las siguientes características:

Alteración ipsilateral de pares craneales con déficit motor y/o sensitivo contralateral o
Déficit motor y/o sensitivo bilateral o
Trastorno conjugado de la mirada o
Disfunción cerebelosa o
Déficit campimétrico aislado

tabla 4: National Institute Health Stroke Scale (NIHSS).

1a. Nivel de conciencia	Alerta	0
	Somnolencia	1
	Obnubilado	2
	coma	3
1b. Nivel de conciencia. Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Dos respuestas correctas	0
	Una respuesta correcta	1
	Ninguna	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1. Cierre los ojos, después ábralos. 2. Cierre la mano, después ábrala.	Dos órdenes correctas	0
	Una orden correcta	1
	Ninguna	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos oculocefálicos)	Normal	0
	Paresia parcial de la mirada	1
	Paresia total o desviación forzada	2
3. Campos visuales (confrontación)	Normal	0
	Cuadrantanopsia	1
	Hemianopsia	2
	Ceguera bilateral	3
4. Paresia facial	Normal	0
	Paresia facial leve	1
	Paresia facial total	2
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se puntúa cada lado por separado.	Mantiene la posición 10".	0
	Claudica en < de 10" sin llegar a tocar la cama.	1
	Claudica y toca la cama en < de 10".	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3
	No movimiento.	4
	Extremidad amputada o inmovilizada	9
	Mantiene la posición 5".	0
	Claudica en < de 5" sin llegar a tocar la cama.	1
	Claudica y toca la cama en < de 5".	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3
	No hay movimiento.	4
	Extremidad amputada o inmovilizada	9
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla.	Normal	0
	Ataxia en una extremidad	1
	Ataxia en dos extremidades	2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso.	Normal	0
	Leve o moderada hipoestesia	1
	anestesia	2

Anexo I

9. Lenguaje.	Normal.	0
	Afasia leve o moderada.	1
	Afasia grave.	2
	Mutismo o en coma	3
10. Disartria.	Normal.	0
	Leve-moderado.	1
	Grave o anartria.	2
11. Extinción-Negligencia-Inatención.	Normal.	0
	Inatención/extinción en una modalidad	1
	Inatención/extinción en más de una modalidad.	2

Tabla 5: escala Rankin modificada (mRS).

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades sin ayuda
5	Discapacidad severa; confinamiento en cama, incontinencia y requerimientos de cuidados constantes
6	Exitus

ANEXO II. Publicaciones.

ORIGINAL

Revisión sistemática de las características y pronóstico de los sujetos que sufren un ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico

Jessica Molina-Seguín, Ana B. Vena, Laura Colàs-Campàs, Ikram Benalbelhak, Francisco Purroy

Introducción. Recientemente ha surgido el concepto de ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico –del inglés *embolic stroke of undetermined source* (ESUS)– para caracterizar mejor a los pacientes con ictus criptogénico.

Pacientes y métodos. Se realiza una revisión sistemática de los estudios publicados desde 2014 hasta la actualidad, valorando la epidemiología, las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con ESUS y su proporción entre los pacientes con ictus criptogénico.

Resultados. Se identificaron 10 estudios con un total de 14.810 pacientes. La frecuencia de ESUS varió entre el 6 y el 42%. Se observó un porcentaje elevado de pacientes con ictus criptogénico que cumplían los criterios de ESUS (37-82%). La edad media de estos pacientes era de 65-68 años. La gravedad media del ictus, medida por la *National Institutes of Health Stroke Scale*, se estableció en 3-7 puntos. Se observó una alta variabilidad en la proporción de fibrilación auricular (detectada durante el seguimiento) relacionada con la técnica de monitorización del electrocardiograma. En cinco estudios, hasta en uno de cada dos pacientes se observó alguna fuente de cardioembolismo menor, la más frecuente, la persistencia del foramen oval permeable. El riesgo de recurrencia fue del 5-14,5%.

Conclusión. La aplicación de los nuevos criterios de ESUS define mejor a los pacientes con ictus criptogénico. La aplicación del concepto de ESUS exige no sólo una monitorización de electrocardiograma adecuada, sino exploraciones complementarias de rutina para descartar la presencia de fuentes de cardioembolismo menor y de otras fuentes de embolismo diferentes a la fibrilación auricular.

Palabras clave. Criptogénico. Embolismo. ESUS. Fibrilación auricular. Foramen oval. Recurrencia.

Grupo de Neurociencias; Institut de Recerca Biomèdica; Universitat de Lleida (J. Molina-Seguín, A.B. Vena, L. Colàs-Campàs, I. Benalbelhak, F. Purroy). Unidad de ictus; Hospital Universitari Arnau de Vilanova (I. Benalbelhak, F. Purroy). Lleida, España.

Correspondencia:
Dr. Francisco Purroy García. Unidad de ictus. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Avda. Alcalde Rovira Roure, 80. E-25198 Lleida.

E-mail:
fpurroygarcia@gmail.com

Aceptado tras revisión externa:
21.02.18.

Cómo citar este artículo:
Molina-Seguín J, Vena AB, Colàs-Campàs L, Benalbelhak 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: 325-30.

© 2018 Revista de Neurología

Introducción

El ictus criptogénico se ha utilizado desde hace años para asignar al ictus sin causa identificada y puede depender de la calidad y extensión del estudio etiológico [1]. Hasta un 20-25% de las personas con un ictus isquémico se clasifican como ictus criptogénico [2,3].

Basándonos en la clasificación etiológica más extendida, la TOAST [4], se asignan al grupo de etiología indeterminada o criptogénica tres situaciones: por doble causa, por estudio insuficiente o por estudio exhaustivo etiológico negativo [1]. De acuerdo con esta clasificación, el porcentaje de ictus criptogénico es excesivamente elevado y poco exigente en las exploraciones necesarias.

Debido a que a gran parte de los pacientes con ictus criptogénico inicialmente se les detecta una fibrilación auricular paroxística durante el seguimiento, nació en 2014 el concepto de ictus criptogénico no lacunar de fuente embólica –del inglés *embolic stroke of undetermined source* (ESUS)– [3].

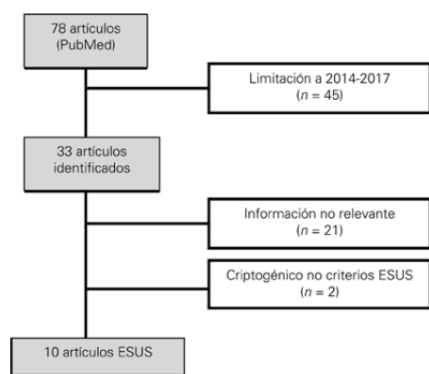
Este concepto se ha utilizado en tres ensayos clínicos farmacológicos que comparan la eficacia de la anticoagulación oral directa frente a la de la antiagregación plaquetaria (ATTICUS [5], RE-SPECT-ESUS [6] y NAVIGATE ESUS [7]). Si el resultado de estos ensayos fuese significativamente favorable a uno de los fármacos, la relevancia del concepto de ESUS se incrementaría notablemente.

Realizamos una revisión sistemática de los artículos publicados hasta la fecha sobre las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con ESUS, así como su proporción entre los pacientes catalogados como ictus criptogénico.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA. Se buscaron en PubMed los artículos de interés usando los términos '*embolic source of undetermined stroke OR ESUS*' combinándolos con '*diagnosis OR prognosis*'. Se li-

Figura. Selección de los artículos según las recomendaciones PRISMA para revisiones sistemáticas.



mitó la búsqueda desde el año 2014, cuando surgió el concepto ESUS, hasta la actualidad, incluyendo el último artículo de enero de 2017. Se excluyeron los artículos no escritos en inglés o castellano. En cada artículo se revisó que se siguieran los criterios de ESUS definidos por Hart et al (Tabla I) [3].

Resultados

Se seleccionaron inicialmente 33 artículos, de los cuales 21 no aportaban información relevante o se relacionaban con otra enfermedad. En dos artículos no se aplicaron correctamente los criterios de ESUS en ictus criptogénico. Finalmente, se incluyeron en la revisión 10 artículos (Figura). Sólo uno de los 10 fue prospectivo [8].

Epidemiología y características clínicas

La suma de pacientes de los 10 artículos ascendió hasta 14.810. El porcentaje de ictus criptogénico osciló entre el 12,9% y el 51% (Tabla II). Sin embargo, al aplicar los criterios para ESUS, dicho porcentaje disminuyó de forma significativa en todos los estudios. El porcentaje de ESUS se encontró en el 6-42%, aunque en la mayoría de los estudios se concretó en el 8-10%. La proporción de ESUS entre los sujetos inicialmente considerados como ictus criptogénico varió del 37% al 82,4%. No se observó ninguna relación aparente entre el tamaño de la cohorte

Tabla I. Criterios de ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico.

Ictus no lacunar (infarto subcortical < 1,5 cm en tomografía computarizada o < 2 cm en resonancia magnética)
Ausencia de aterosclerosis > 50% intra o extracranial sintomática
Ausencia de causa de cardioembolismo mayor (fibrilación auricular permanente o paroxística, flutter atrial, trombo intracardíaco, prótesis valvular, mixoma auricular, otro tumor cardíaco, estenosis mitral, infarto agudo de miocardio < 4 semanas, fracción de eyección del ventrículo < 30%, vegetación valvular o endocarditis infecciosa)
Ausencia de causa inusual de ictus (disección, arteritis, migraña, vasoespasmos, drogas)

te y el porcentaje de ESUS, pero sí con el método de detección de fibrilación auricular.

Las características de los pacientes con ESUS fueron similares en los diferentes estudios. La edad media se estableció en torno a los 65-68 años, excepto en dos estudios en los que la población estudiada fue más joven [9,10]. La gravedad media del ictus medida por la *National Institutes of Health Stroke Scale* varió entre 3 y 7 (Tabla II).

Sólo en cuatro estudios se especificó la proporción de nuevo diagnóstico de fibrilación auricular paroxística [11-14]. Ésta varió entre el 10,6-39,9%. El estudio con mayor porcentaje de diagnóstico de fibrilación auricular fue el único que utilizó una monitorización más prolongada, de más de 72 horas [14]. Según dos estudios con datos de seguimiento, en más de la mitad de los casos de fibrilación auricular se detectó tras la repetición del electrocardiograma Holter al cabo de 3-4 meses [11,12].

En cinco estudios se describió la prevalencia de fuentes cardioembólicas menores, que llegó a ser superior al 50% (Tabla III) [8,10,13-15]. Entre éstas, la detectada con mayor frecuencia fue el foramen oval permeable [14,15].

Pronóstico

Siete artículos indicaron el riesgo de recurrencia en pacientes con ESUS (Tabla III) [9,11-13,15,16]. El riesgo anual de recurrencia oscila entre el 5% y el 14,5% mientras que el de mortalidad lo hace del 0% al 13,5%. Sólo dos estudios compararon el riesgo de recurrencia entre pacientes con ESUS y pacientes con fuente cardioembólica mayor, y obtuvieron resultados dispares. En el estudio de Arauz et al, los pacientes de causa cardioembólica filiada presentaron un mayor riesgo de recurrencia durante los 21

Tabla II. Epidemiología y características clínicas en pacientes con ictus criptogénico no lacunar de mecanismo embólico (ESUS) e ictus criptogénico.

Estudio y año	Población incluida	n total	IC	ESUS en el IC	ESUS	Edad con ESUS (media)	ESUS inicial en la NIHSS (media)	
De la Riva et al [11]	Retrospectivo 2012-2014	Registro nacional. España	1.349	193 (14,3%)	58,5%	113 (8,3%)	65 años	5
Arauz et al [9]	Retrospectivo 2003-2015	Registro nacional. México	1.673	216 (12,9%)	69,0%	149 (8,9%)	44 años	7
Ueno et al [15]	Retrospectivo 2008-2014	Registro nacional. Japón	1.158			177 (15,3%)	64 años	3
Ntaios et al [12]	Retrospectivo 1998-2011	Hospital de Atenas	2.731	641 (23,5%)	42,9%	275 (10,1%)	68 años	5
Ntaios et al [17]		Registro de 11 centros (Latinoamérica y Europa)				1.095	68 años	5
Putala et al [16]	Retrospectivo de 6 meses (2010-2012)	Hospital de Helsinki	540	176 (32,6%)	72,2%	127 (8,5%)	66 años	4
Ryoo et al [14]	Retrospectivo 2008-2014	Registro de Corea	3.981	598 (15,0%)	53,7%	321 (8,1%)	66 años	3
Ladeira et al [10]	Retrospectivo 2010-2014	Hospital de Lisboa	100	51 (51,0%)	82,4%	42 (42,0%)	45 años	4
Perera et al [13]	Retrospectivo 2013-2014	Registro de 19 centros (Europa, América del Norte, Latinoamérica, este asiático y Pacífico)	2.144			351 (16,3%)	62 años	4
Katsanos et al [8]	Prospectivo 2014	Hospital de Memphis y Atenas	1.134	186 (16,4%)	36,6%	68 (6,0%)	44 años	5

IC: ictus criptogénico; NIHSS: *National Institutes of Health Stroke Scale*.

meses siguientes al ictus inicial que los sujetos con criterios de ESUS [9]. En cambio, en el estudio de Putaala et al, los pacientes con ESUS tuvieron significativamente mayor riesgo de recurrencia [16].

En los artículos revisados se describieron predictores relacionados con el riesgo de recurrencia en pacientes con ESUS. Así, los pacientes con diabetes mellitus, presencia de placas en el cayado aórtico de más de 4 mm [15] o una puntuación superior a dos en la escala CHADS-VASC tuvieron un mayor riesgo de recurrencia [17].

Discusión

El reciente concepto de ESUS, que designa a los pacientes con ictus criptogénico de características no lacunares con alta sospecha de embolismo, nació bajo la hipótesis de que los anticoagulantes directos, a la espera de los resultados de los ensayos farmacológicos en activo, pueden evitar mejor que los fármacos antiplaquetarios las recurrencias en estos pacientes [3]. En nuestra revisión sistemática hemos observado que el porcentaje de ESUS varía enormemente entre los estudios. Estas variaciones

se explican en gran medida por las diferencias en la exigencia de la monitorización del electrocardiograma en cada estudio. Así, los estudios sin monitorización durante el seguimiento [10] presentan mayor proporción de ESUS, mientras que el estudio con menor porcentaje de ictus criptogénico fue el que incluyó población más joven, que disfrutó de un estudio más exhaustivo [9]. La probabilidad de detección de fibrilación auricular paroxística aumenta cuando lo hace el tiempo de monitorización, como se observó en los estudios EMBRACE [18] o CRYSTAL-AF [19]. En su trabajo observaron una proporción de fibrilación auricular de nuevo diagnóstico mediante monitorización de electrocardiograma por un mínimo de 72 horas hasta cuatro veces más que en los estudios con monitorización de electrocardiograma durante sólo 24 horas y sin repetición del estudio cardíaco en los primeros 3-4 meses de seguimiento [11-13]. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología también apoya la monitorización mínima de 72 horas [20].

Sin duda, la aparición del concepto de ESUS resulta ser un avance dentro de las clasificaciones etiológicas clásicas, como la TOAST [4] o la de Lausanne [21].

J. Molina-Seguin, et al

Tabla III. Causas de cardiembolismo en ESUS y pronóstico.

	Fibrilación auricular	Cardioembolismo menor	Monitorización	Recurrencia (anual)	Mortalidad
De la Riva et al [11]	10,61% (50% a los 3 meses)	No evaluado	24 horas	8,4%	12,4%
Arauz et al [9]	No evaluado	No evaluado	24 horas	5,4%	0%
Ueno et al [15]	No evaluado	65% (58% foramen oval permeable, 27% aneurisma del septo auricular)	24 horas	5%	No evaluado
Ntaios et al [12]	29,1% (62,5% a los 4 meses)	No evaluado	24 horas	11,3%	No evaluado
Ntaios et al [17]	No evaluado	No evaluado	No evaluado	14,5%	13,5%
Putala et al [16]	No evaluado	No evaluado	48 horas	7%	2,2%
Ryoo et al [14]	39,9%	47,7% foramen oval permeable	> 72 horas	No evaluado	No evaluado
Ladeira et al [10]	No evaluado	50% (16,67% foramen oval permeable)	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Perera et al [13]	28%	25% foramen oval permeable, 7% estenosis aórtica	24 horas	No evaluado	0,6%
Katsanos et al [8]	No evaluado	52% (27,8% foramen oval permeable, 13,1% aneurisma del septo auricular)	24 horas	No evaluado	No evaluado

La fibrilación auricular sigue siendo una de las causas de cardiembolismo mayor detectada con más frecuencia durante el seguimiento de los pacientes con ESUS. Hasta a cuatro de cada 10 pacientes clasificados inicialmente como ESUS se les llega a detectar una fibrilación auricular paroxística. Sin embargo, existen otras causas, como la presencia de placas de ateroma en el cayado aórtico, infradiagnosticadas probablemente por la baja realización de exploraciones complementarias de forma rutinaria dirigidas al diagnóstico de esta situación, como la ecocardiografía transesofágica. En este sentido, el estudio de Katsanos et al que identifica la presencia de ateromatosis en el cayado aórtico como predictor de recurrencia tras un ESUS apoya la inclusión de la ecocardiografía transesofágica como prueba complementaria imprescindible en los criterios de ESUS [8]. Pese a que su relación causal con los ictus isquémicos ha sido tradicionalmente controvertida [22], tres ensayos recientes [23-25] muestran que el cierre percutáneo del foramen oval permeable reduce significativamente la recurrencia a largo plazo en comparación con el tratamiento farmacológico, enfatizando la relación entre el foramen oval permeable y el ictus isquémico, y sugieren incluir el diagnóstico de esta fuente cardioembólica en todos los pacientes con sospecha de ESUS.

Estudios recientes que analizan la composición histológica del trombo en función de la etiología

observan una importante superposición o correlación entre los sujetos con fuente cardioembólica mayor conocida y los pacientes con criterios de ESUS [26,27]. Sin embargo, hay que reconocer que no todos los sujetos con criterios de ESUS van a ser por causa de una fuente cardioembólica mayor. Nuestra revisión sistemática alerta de las características clínicas propias de los pacientes con ESUS, que parecen ser diferentes de las de los sujetos cuya causa del ictus es una fibrilación auricular conocida. A diferencia de estos últimos sujetos, los pacientes con ESUS son más jóvenes y sufren ictus de menor gravedad [9,16]. Respecto al riesgo de recurrencia, pese al enorme interés por esclarecer cuál es la mejor estrategia terapéutica de prevención secundaria [28], existen pocos estudios que comparen la evolución entre sujetos con fuente de cardiembolismo conocida y ESUS [9,16]. Además, los resultados son contradictorios [9,16], si bien estudios que comparan el riesgo de ictus entre personas con fibrilación auricular paroxística, persistente y permanente concluyen que el riesgo del primero es menor que el de los otros grupos [29]. El mayor riesgo de recurrencia entre los sujetos con criterios de ESUS, observado en el artículo de Putala et al [16], se podría justificar por el posible tratamiento preventivo inadecuado. El resultado de los tres estudios (ATTICUS [5] RE-SPECT-ESUS [6] y NAVIGATE [7]) en marcha, que comparan la eficacia de la anticoagulación

oral directa con la antiagregación plaquetaria, será de gran interés.

Durante la realización de nuestra revisión sistemática se ha publicado un artículo de similares características con resultados superponibles [30]. En nuestra revisión, a diferencia de la anterior, se aporta información interesante sobre el porcentaje de ESUS dentro del grupo de pacientes clasificados como ictus criptogénico o de etiología indeterminada mediante los criterios clásicos de TOAST.

En conclusión, la aplicación de los criterios de ESUS define mejor a los pacientes identificados como de etiología indeterminada o criptogénica y, a su vez, éstos son los más beneficiados de un estudio exhaustivo de cardioembolismo. Pese a que la fibrilación auricular paroxística parece ser la causa final de la mayoría de ictus con criterios de ESUS, el grupo de pacientes con ESUS parece tener unas características propias que los distinguen de los pacientes con ictus debidos a una fibrilación auricular permanente o persistente. La exigencia en la monitorización de electrocardiograma explica las diferentes proporciones de ESUS entre los diferentes estudios. La presencia de placas de ateroma en el cayado aórtico y el foramen oval permeable explicarían una proporción importante de ESUS, con lo que las herramientas que facilitan su diagnóstico tendrían que ser obligadas en la evolución de los sujetos con criterios de ESUS.

Bibliografía

- Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: implications in clinical practice. *Front Neurol* 2016; 7: 37.
- Arias-Rivas S, Vivancos J, Castillo J, en nombre de los investigadores del registro EPICES. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol* 2012; 54: 385-93.
- Hart RG, Diener HC, Coultts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014; 13: 429-38.
- 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.
- Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nagele T, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): rationale and study design. *Int J Stroke* 2017; 12: 985-90.
- Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al. 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.
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Shoamanesh A, Kasner SE, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur Stroke J* 2016; 1: 146-54.
- 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.
- Arauz A, Morelos E, Colin J, Roldan 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* 2016; 11: e0166091.
- Ladeira F, Barbosa R, Caetano A, Mendonca MD, Calado S, Viana-Baptista M. Embolic stroke of unknown source (ESUS) in young patients. *Int J Stroke*. 2015; 10 (Suppl A100): S165.
- De la Riva P, Zubikarai M, Sarasqueta C, Tainta M, Muñoz-Lopetegui A, Andrés-Marín N, et al. Nontraditional lipid variables predict recurrent brain ischemia in embolic stroke of undetermined source. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 1670-7.
- Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis 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.
- 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. *Int J Stroke* 2016; 11: 526-33.
- Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, Kim SJ, Lee JS, Kim GM, et al. An approach to working up cases of embolic stroke of undetermined source. *JAMA* 2016; 5: e002975.
- Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka R, Kuroki T, Hira K, Kurita N, et al. Emerging risk factors for recurrent vascular events in patients with embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2016; 47: 2714-21.
- Putala J, Nieminen T, Haapaniemi E, Meretoja A, Rantanen K, Heikkinen N, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern – a common phenotype with high early recurrence risk. *Ann Med* 2015; 47: 406-13.
- Ntaios G, Vemmos K, Lip GYH, Koroboki E, Manios E, Vemou A, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke* 2016; 47: 2278-85.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2014; 370: 2467-77.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014; 370: 2478-86.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-962.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988; 19: 1083-92.
- Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parisis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014; 45: 3352-9.
- Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1011-21.
- Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1022-32.
- Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2017; 377: 1033-42.
- Sporns PB, Hanning U, Schwandt W, Velasco A, Minnerup J, Zoubi T, et al. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus? *Stroke* 2017; 48: 2206-10.

J. Molina-Seguín, et al

27. 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: 1864-71.
28. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, De Felipe A, Gil-Núñez A, Gallego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol* 2014; 59: 25-36.
29. Link MS, Giugliano RP, Ruff CT, Scirica BM, Huikuri H, Oto A, et al. Stroke and mortality risk in patients with various patterns of atrial fibrillation: results from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10. pii: e004267.
30. 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.

A systematic review of the characteristics and prognosis of subjects who suffer an embolic stroke of undetermined source

Introduction. The concept of embolic stroke of undetermined source (ESUS) has recently appeared to better characterise patients with cryptogenic stroke.

Patients and methods. A systematic review of studies published since 2014 was performed to evaluate the epidemiology, clinical features and prognosis of patients with ESUS and their proportion among patients with cryptogenic stroke.

Results. Ten studies were identified with a total of 14,810 patients. The frequency of ESUS varied between 6% and 42%. We observed a high percentage of patients with cryptogenic stroke who met ESUS criteria (37-82%). The mean age of these patients was 65-68 years. The mean severity of the stroke, as measured using the National Institutes of Health Stroke Scale, was found to be 3-7 points. A high degree of variability was seen in the proportion of atrial fibrillation (detected during follow-up) related to the electrocardiogram monitoring technique. In five studies, some minor source of cardioembolism was observed in one out of every two patients, the most frequent being the persistence of patent foramen ovale. The risk of recurrence was 5-14.5%.

Conclusion. The application of the new ESUS criteria provides a better definition of patients with cryptogenic stroke. Applying the concept of ESUS requires not only adequate electrocardiogram monitoring, but also routine complementary examinations to rule out the presence of minor sources of cardioembolism and other sources of embolism other than atrial fibrillation.

Key words. Atrial fibrillation. Cryptogenic. Embolism. ESUS. Foramen ovale. Recurrence.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.
2. e SGdIS, Innovación. Estadísticas Comentadas: Carga de morbilidad y proceso de atención a las enfermedades cerebrovasculares en los hospitales del SNS. Año 2010. 2013.
3. Feigin VL, Krishnamurthi R, Bhattacharjee R, et al. New strategy to reduce the global burden of stroke. *Stroke* 2015;46:1740-7.
4. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014;383:245-54.
5. Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sanchez R, et al. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovascular diseases* 2012;34:272-81.
6. Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega QS, et al. [The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings]. *Rev Neurol* 2008;46:416-23.
7. Diaz-Guzman J, Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, et al. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology* 2008;30:247-53.
8. Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. [Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain]. *Clin Investig Arterioscler* 2013;25:211-7.
9. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res* 2017;120:439-48.
10. Arias-Rivas S, Vivancos J, Castillo J, en nombre de los investigadores del registro EPICES. Epidemiología de los subtipos de ictus en pacientes hospitalizados atendidos por neurólogos: resultados del registro EPICES (I). *Rev Neurol* 2012;54:0385-393.
11. Sirimarco G, Lavallée PC, Labreuche J, et al. Overlap of Diseases Underlying Ischemic Stroke: The ASCOD Phenotyping. *Stroke* 2013;44:2427-33.
12. Purroy F, Montaner J, Molina CA, Delgado P, Ribo M, Alvarez-Sabin J. Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007;38:3225-9.

Bibliografía

13. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.
14. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:502-8.
15. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013;36:1-5.
16. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, 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.
17. Harold P. Adams Jr. MBHB, PhD, MD; L. Jaap Kappelle, MD; Jose Biller, MD; Betsy B. Love, MD; David Lee Gordon, MD; E. Eugene Marsh III, MD; and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:7.
18. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Annals of neurology* 2005;58:688-97.
19. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M. [Stroke in young adults: incidence and clinical picture in 280 patients according to their aetiological subtype]. *Med Clin (Barc)* 2016;146:207-11.
20. Shang W, Liu J. Stroke subtype classification: a comparative study of ASCO and modified TOAST. *Journal of the neurological sciences* 2012;314:66-70.
21. Wolf ME, Sauer T, Alonso A, Hennerici MG. Comparison of the new ASCO classification with the TOAST classification in a population with acute ischemic stroke. *Journal of neurology* 2012;259:1284-9.
22. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke* 2010;41:1579-86.
23. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006;15:266-72.
24. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016;47:2278-85.

25. Christensen LM, Krieger DW, Hojberg S, et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study. *Eur J Neurol* 2014;21:884-9.
26. Carrazco C, Golyan D, Kahen M, Black K, Libman RB, Katz JM. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:203-9.
27. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-38.
28. Boeckh-Behrens T, Kleine JF, Zimmer C, et al. Thrombus Histology Suggests Cardioembolic Cause in Cryptogenic Stroke. *Stroke* 2016;47:1864-71.
29. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, et al. Ischemic Stroke: What Does the Histological Composition Tell Us About the Origin of the Thrombus? *Stroke* 2017;48:2206-10.
30. Geisler T, Poli S, Meisner C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke* 2016.
31. Diener HC, Easton JD, Granger CB, et al. 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). *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2015;10:1309-12.
32. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for secondary stroke prevention in patients with embolic strokes of undetermined source: Design of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *European Stroke Journal* 2016;1:146-54.
33. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-201.
34. Molina-Seguin J, Vena AB, Colas-Campas L, Benalbelhak I, Purroy F. [A systematic review of the characteristics and prognosis of subjects who suffer an embolic stroke of undetermined source]. *Revista de neurologia* 2018;66:325-30.
35. 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.
36. de la Riva P, Zubikarai M, Sarasqueta C, et al. Nontraditional Lipid Variables Predict Recurrent Brain Ischemia in Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:1670-7.

Bibliografía

37. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka R, et al. Emerging Risk Factors for Recurrent Vascular Events in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016;47:2714-21.
38. Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, et al. An Approach to Working Up Cases of Embolic Stroke of Undetermined Source. *Journal of the American Heart Association* 2016;5:e002975.
39. Katsanos AH, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al. The diagnostic yield of transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischaemia: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2016;23:569-79.
40. Ladeira F, Barbosa R, Caetano A, Mendonca MD, Calado S, Viana-Baptista M. Embolic stroke of unknown source (ESUS) in young patients. *Int J Stroke* 2015;10 Suppl A100:165.
41. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis. *Stroke* 2015;46:176-81.
42. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke* 2016;11:526-33.
43. de la Riva P, Zubikarai M, Sarasqueta C, et al. Nontraditional Lipid Variables Predict Recurrent Brain Ischemia in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2017.
44. Katsanos AH, Bhole R, Frogoudaki A, et al. The value of transesophageal echocardiography for embolic strokes of undetermined source. *Neurology* 2016;87:988-95.
45. Ntaios G, Vemmos K, Lip GYH, et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke* 2016;47:2278-85.
46. Putaala J, Nieminen T, Haapaniemi E, et al. Undetermined stroke with an embolic pattern--a common phenotype with high early recurrence risk. *Annals of medicine* 2015;47:406-13.
47. Arauz A, Morelos E, Colin J, Roldan 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* 2016;11:e0166091.
48. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clinical epidemiology* 2014;6:213-20.

49. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
50. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ* 2016;532:h7013.
51. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:321-32.
52. Masjuan J, Alvarez-Sabin J, Blanco M, et al. [Current management of antithrombotic treatment in patients with non valvular atrial fibrillation and prior history of stroke or transient ischemic attack]. *Rev Neurol* 2014;59:25-36.
53. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 2016.
54. Xi Y, Cheng J. Dysfunction of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Journal of thoracic disease* 2015;7:193-8.
55. Emelia J. Benjamin; Daniel Levy; Sonya M. Vaziri; Ralph B. D'Agostino; Albert J. Belanger MPAW. independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:5.
56. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *The Lancet* 2009;373:739-45.
57. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-67.
58. Swiryn S, Orlov MV, Benditt DG, et al. Clinical Implications of Brief Device-Detected Atrial Tachyarrhythmias in a Cardiac Rhythm Management Device Population: Results from the Registry of Atrial Tachycardia and Atrial Fibrillation Episodes. *Circulation* 2016;134:1130-40.
59. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns H, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *European heart journal* 2017;38:1339-44.
60. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al. Screening for Atrial Fibrillation: A Report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-67.

Bibliografía

61. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal* 2016;37:2893-962.
62. Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478-86.
63. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial Fibrillation in Patients with Cryptogenic Stroke. *New England Journal of Medicine* 2014;370:2467-77.
64. Sanna O. MDDH, M.D., Ph.D; Passman RS., M.D., M.S.C.E; Di Lazzaro V., M.D; Bernstein RA., M.D., Ph.D; Morillo CA., M.D; Mollman Rymer M., M.D; Thijs V., M.D., Ph.D; Rogers T., M.S; Beckers F., Ph.D; Lindborg K., Ph.D; Brachmann J., M.D. For the CRYSTAL AF Investigators*. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2014;370:8.
65. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2015;14:377-87.
66. Stahrenberg R, Edelmann F, Haase B, et al. Transthoracic echocardiography to rule out paroxysmal atrial fibrillation as a cause of stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2011;42:3643-5.
67. Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, 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.
68. Yoshioka K, Watanabe K, Zeniya S, et al. A Score for Predicting Paroxysmal Atrial Fibrillation in Acute Stroke Patients: iPAB Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2263-9.
69. Fujii S, Shibasaki K, Kimura K, Sakai K, Aoki J. A simple score for predicting paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2013;328:83-6.
70. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke* 2009;40:2866-8.
71. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial Size and the Risk of Stroke and Death. *The Framingham Heart Study* 1995;92:835-41.
72. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2015;46:1488-93.
73. Cerasuolo JO, Cipriano LE, Sposato LA. The complexity of atrial fibrillation newly diagnosed after ischemic stroke and transient ischemic attack: advances and uncertainties. *Curr Opin Neurol* 2017;30:28-37.

74. Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Evaluation of Cryptogenic Stroke With Advanced Diagnostic Techniques. *Stroke* 2014;45:1186-94.
75. Sposato LA, Riccio PM, Hachinski V. Poststroke atrial fibrillation: cause or consequence? Critical review of current views. *Neurology* 2014;82:1180-6.
76. Oppenheimer S. Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 2006;16:6-11.
77. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990;47:513-9.
78. Scheitz JF, Erdur H, Haeusler KG, et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. *Stroke* 2015;46:1196-201.
79. Sposato LA, Cerasuolo JO, Cipriano LE, et al. Atrial fibrillation detected after stroke is related to a low risk of ischemic stroke recurrence. *Neurology* 2018;90:e924-e31.
80. Takabayashi K, Hamatani Y, Yamashita Y, et al. Incidence of Stroke or Systemic Embolism in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation: The Fushimi Atrial Fibrillation Registry. *Stroke* 2015;46:3354-61.
81. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, 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;45:2160-236.
82. Molina CA, Selim M. "If it looks like a duck, walks like a duck, and quacks like a duck...it must be a duck": anticoagulation in stroke patients with suspected atrial fibrillation. *Stroke* 2013;44:302-3.
83. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA* 2015;313:1950-62.
84. Stuart J. Connolly MD, Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2009;361:12.

Bibliografía

85. Manesh R. Patel MD, Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee,. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011;365:8.
86. Christopher B. Granger MD, John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Geraldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine* 2011;365:981.
87. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
88. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-104.
89. Aristeidis H. Katsanos DM, John Parissis, Spyridon Deftereos,, Alexandra Frogoudaki A-RV, Ignatios Ikonomidis, Maria Chondrogianni, Apostolos Safouris, Angeliki Filippatou, Konstantinos Voumvourakis, Nikos Triantafyllou, John Ellul, Theodore Karapanayiotides, Sotirios Giannopoulos, Anne W. Alexandrov, Andrei V. Alexandrov and Georgios Tsivgoulis. Novel oral anticoagulants for the secondary prevention of cerebral ischemia: a network meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord* 2016;9:9.
90. Hernandez I, Zhang Y, Saba S. Comparison of the Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, and Warfarin in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology* 2017;120:1813-9.
91. Gisele Silvaa KF. Biomarkers in Neurology. *Neurol Neurosci* 2009;25:6.
92. Fonseca AC, Ferro JM. Cryptogenic stroke. *European journal of neurology* 2015;22:618-23.
93. Purroy F, Suarez-Luis I, Mauri-Capdevila G, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide level determined at different times identifies transient ischaemic attack patients with atrial fibrillation. *European journal of neurology* 2014;21:679-83.

94. Rodríguez-Yanez M, Arias-Rivas S, Santamaria-Cadauid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:444-7.
95. Santamarina E, Penalba A, Garcia-Berrocso T, et al. Biomarker level improves the diagnosis of embolic source in ischemic stroke of unknown origin. *J Neurol* 2012;259:2538-45.
96. Sonderer J, Katan Kahles M. Aetiological blood biomarkers of ischaemic stroke. *Swiss medical weekly* 2015;145:w14138.
97. Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P, et al. [Stroke in the very old: myths and realities]. *Med Clin (Barc)* 2013;140:53-8.
98. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis: Pooled Data Meta-Analysis. *Stroke* 2015;46:1187-95.
99. Bustamante A, Lopez-Cancio E, Pich S, et al. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study. *Stroke* 2017.
100. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2017;23:628-51.
101. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *European heart journal* 2016;37:1582-90.
102. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet* 2016;387:2302-11.
103. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:1187-95.
104. Fonseca AC, Brito D, Pinho e Melo T, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows diagnostic accuracy for detecting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients. *Int J Stroke* 2014;9:419-25.
105. Fernandez-Susavila H, Rodríguez-Yanez M, Dopico-Lopez A, et al. Heads and Tails of Natriuretic Peptides: Neuroprotective Role of Brain Natriuretic Peptide. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.
106. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American

Bibliografía

College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:e362-425.

107. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2015;169:31-8 e3.

108. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS. Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2017;130:1351-7.

109. Merkler AE, Gialdini G, Murthy SB, et al. Association Between Troponin Levels and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Journal of the American Heart Association* 2017;6.

110. Szegedi I, Szapary L, Csecsei P, Csanadi Z, Csiba L. Potential Biological Markers of Atrial Fibrillation: A Chance to Prevent Cryptogenic Stroke. *BioMed research international* 2017;2017:8153024.

111. Purroy F, Begue R, Gil MI, et al. Patterns of diffusion-weighted magnetic resonance imaging associated with etiology improve the accuracy of prognosis after transient ischaemic attack. *European journal of neurology* 2011;18:121-8.

112. Purroy F, Cambray S, Mauri-Capdevila G, et al. Metabolomics Predicts Neuroimaging Characteristics of Transient Ischemic Attack Patients. *EBioMedicine* 2016;S2352-3964:30514-X.

113. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A New Rating Scale for Age-Related White Matter Changes Applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318-22.

114. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.

115. Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, Thornton J, Brennan P, Moroney JT. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003;12:1-7.

116. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-2.

117. Dominguez R, Vila JF, Augustovski F, et al. Spanish cross-cultural adaptation and validation of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Mayo Clin Proc* 2006;81:476-80.

118. Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke* 2007;38:1091-6.

119. Bustamante A, Giralt D, García-Berrocoso T, et al. The impact of post-stroke complications on in-hospital mortality depends on stroke severity. *European Stroke Journal* 2017;2:54-63.
120. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
121. Bembenek JP, Karlinski MA, Kurkowska-Jastrzebska I, Czlonkowska A. Embolic strokes of undetermined source in a cohort of Polish stroke patients. *Neurol Sci* 2018;39:1041-7.
122. Vena AB. Incidencia, características y evolución de los pacientes mayores con ictus. Tesis doctoral 2017.
123. Martinez-Majander N, Aarnio K, Pirinen J, et al. Embolic strokes of undetermined source in young adults: baseline characteristics and long-term outcome. *Eur J Neurol* 2018;25:535-41.
124. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:91-6.
125. Mayasi Y, Helenius J, McManus DD, et al. Atrial fibrillation is associated with anterior predominant white matter lesions in patients presenting with embolic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:6-13.
126. Cheng B, Knaack C, Forkert ND, Schnabel R, Gerloff C, Thomalla G. Stroke subtype classification by geometrical descriptors of lesion shape. *PloS one* 2017;12:e0185063.
127. Maier IL, Schregel K, Karch A, et al. Association between Embolic Stroke Patterns, ESUS Etiology, and New Diagnosis of Atrial Fibrillation: A Secondary Data Analysis of the Find-AF Trial. *Stroke Res Treat* 2017;2017:1391843.
128. Wessels T, Wessels C, Ellsiepen A, et al. Contribution of diffusion-weighted imaging in determination of stroke etiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:35-9.
129. Mustanoja S, Putaala J, Haapaniemi E, Strbian D, Kaste M, Tatlisumak T. Multiple brain infarcts in young adults: clues for etiologic diagnosis and prognostic impact. *Eur J Neurol* 2013;20:216-22.
130. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000;31:1081-9.

Bibliografía

131. Kim BJ, Kim NY, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associates with ischemic stroke in posterior circulation. *Stroke* 2014;45:3707-10.
132. Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale. *Stroke* 2013;44:3350-6.
133. Hayashida K, Fukuchi K, Inubushi M, Fukushima K, Imakita S, Kimura K. Embolic distribution through patent foramen ovale demonstrated by (99m)Tc-MAA brain SPECT after Valsalva radionuclide venography. *J Nucl Med* 2001;42:859-63.
134. Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology* 1994;44:1231-7.
135. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-25.
136. Seiffge DJ, Tagawa M. Insights into atrial fibrillation newly diagnosed after stroke: Can the brain rule the heart? *Neurology* 2018;90:493-4.
137. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53.
138. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Pineda S, Ovbiagele B. Association of serum lipid indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurology* 2008;70:841-7.
139. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 2005;294:326-33.
140. Jeppesen J, Facchini FS, Reaven GM. Individuals with high total cholesterol/HDL cholesterol ratios are insulin resistant. *J Intern Med* 1998;243:293-8.
141. Rodriguez-Yanez M, Sobrino T, Blanco M, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke. *Dis Markers* 2009;26:189-95.
142. Yaghi S, Chang AD, Ricci BA, et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. *Stroke* 2018;49:121-6.
143. Beaulieu-Boire I, Leblanc N, Berger L, Boulanger JM. Troponin elevation predicts atrial fibrillation in patients with stroke or transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:978-83.

144. Barber M, Morton JJ, Macfarlane PW, Barlow N, Roditi G, Stott DJ. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260-6.
145. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:76-81.
146. Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, et al. High-Sensitive Cardiac Troponin T as an Early Biochemical Signature for Clinical and Subclinical Heart Failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2017;135:1494-505.
147. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003;2:177-88.
148. Cheng B, Forkert ND, Zavaglia M, et al. Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke* 2014;45:1695-702.
149. Arboix A. [Stroke in the very old: myths and realities]. *Med Clin (Barc)* 2013;140:68-9.
150. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C. Acute stroke in very old people: clinical features and predictors of in-hospital mortality. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000;48:36-41.
151. Vena AB, Cambray S, Molina-Seguin J, et al. Clinical Evolution of Elderly Adults with Ischemic Stroke. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016;64:2167-70.
152. Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke. *Circulation* 2010;121:879-91.
153. Gonzalez Hernandez A, Fabre Pi O, Lopez Fernandez JC, Platero Roman M, Cabrera Hidalgo A, Mendoza Grimon MD. [Risk factors, etiology and prognosis in patients older than 80 years old with ischemic stroke]. *Revista espanola de geriatria y gerontologia* 2008;43:366-9.
154. Saposnik G, Cote R, Phillips S, et al. Stroke outcome in those over 80: a multicenter cohort study across Canada. *Stroke* 2008;39:2310-7.
155. Henninger N, Goddeau RP, Jr., Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial Fibrillation Is Associated With a Worse 90-Day Outcome Than Other Cardioembolic Stroke Subtypes. *Stroke* 2016;47:1486-92.
156. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GY. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble P-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. Effects of cardioversion and return of left atrial function. *European heart journal* 2001;22:1741-7.

Bibliografía

157. Muller B. Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine* 2002;18:334-9.
158. Bustamante A, Sobrino T, Giralt D, et al. Prognostic value of blood interleukin-6 in the prediction of functional outcome after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neuroimmunology* 2014;274:215-24.
159. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS medicine* 2009;6:e1000145.
160. Wartenberg KE, Stoll A, Funk A, Meyer A, Schmidt JM, Berrouschot J. Infection after acute ischemic stroke: risk factors, biomarkers, and outcome. *Stroke Res Treat* 2011;2011:830614.
161. Lee M, Huang WY, Weng HH, Lee JD, Lee TH. First-ever ischemic stroke in very old Asians: clinical features, stroke subtypes, risk factors and outcome. *Eur Neurol* 2007;58:44-8.
162. Marini C, Baldassarre M, Russo T, et al. Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology* 2004;62:77-81.
163. Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Comparison of stroke features and disability in daily life in patients with ischemic stroke aged 55 to 70 and 71 to 85 years. *Stroke* 1997;28:729-35.
164. Sanossian N, Apibunyopas KC, Liebeskind DS, et al. Characteristics and Outcomes of Very Elderly Enrolled in a Prehospital Stroke Research Study. *Stroke* 2016.
165. Zeevi N, Chhabra J, Silverman IE, Lee NS, McCullough LD. Acute stroke management in the elderly. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:304-8.
166. Popovic N, Stefanovic-Budimkic M, Mitrovic N, et al. The frequency of poststroke infections and their impact on early stroke outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:424-9.
167. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC neurology* 2011;11:110.
168. Kishore AK, Vail A, Jeans AR, et al. Microbiological Etiologies of Pneumonia Complicating Stroke: A Systematic Review. *Stroke* 2018;49:1602-9.
169. Vargas M, Horcajada JP, Obach V, et al. Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime time for further antibiotic trials? *Stroke* 2006;37:461-5.

170. Hassan A, Khealani BA, Shafqat S, et al. Stroke-associated pneumonia: microbiological data and outcome. *Singapore Med J* 2006;47:204-7.
171. Ros L, Garcia M, Prat J, et al. [Predictors of nosocomial infection in acute stroke. Relation with morbimortality and outcome]. *Med Clin (Barc)* 2007;128:441-7.
172. Barone FC, Clark RK, Price WJ, et al. Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia. *Brain Res* 1993;623:77-82.
173. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
174. Reisinger J, Hollinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *European heart journal* 2007;28:52-8.
175. Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, Raizada A, Singh SK, Singh N. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit. *Clin Chim Acta* 2013;419:136-8.
176. Hu Y, Meng R, Zhang X, et al. Serum neuron specific enolase may be a marker to predict the severity and outcome of cerebral venous thrombosis. *J Neurol* 2018;265:46-51.
177. Brea D, Sobrino T, Blanco M, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1513-8.