



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Bloqueo interauricular como factor predictor de recurrencia y mortalidad,
en pacientes con infarto cerebral embólico de origen no determinado
(ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source).

Modalidad de Graduación: TESIS

Que para optar por el grado de:

Maestra en Ciencias

Presenta:

Karina Carrillo Loza

Tutor:

Doctor Ángel Antonio Arauz Góngora

Jefe de la Clínica de Enfermedad Cerebrovascular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía,

Manuel Velasco Suárez.

Comité Tutorial:

Doctor Carlos Gerardo Cantú Brito

Jefe del servicio de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,
Salvador Zubirán.

Doctor Erwin Chiquete Anaya

Adscrito al servicio Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición,
Salvador Zubirán.

Ciudad de México, Febrero, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Bloqueo interauricular como factor predictor de recurrencia y mortalidad,
en pacientes con infarto cerebral embólico de origen no determinado
(ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source)

ÍNDICE	No. página
1. Antecedentes.....	3
2. Planteamiento del problema.....	9
3. Pregunta de Investigación.....	10
4. Hipótesis de Investigación.....	10
5. Justificación.....	10
6. Objetivos.....	11
6.1. Principales.....	11
6.2. Secundarios.....	11
7. Metodología.....	12
7.1. Diseño del estudio.....	12
7.2. Criterios de selección de pacientes.....	12
7.3. Tamaño de muestra.....	13
7.4. Metodología de recolección de datos.....	14
7.5. Definición de Variables.....	15
7.6. Análisis Estadístico.....	16
8. Consideraciones éticas.....	17
9. Consideraciones Financieras.....	17
10. Resultados.....	18
11. Discusión.....	25
11. Conclusiones.....	28
13. Referencias.....	29
14. Apéndice.....	35

Agradecimientos:

Agradezco a Dios y mi Familia por la confianza puesta en mí y su apoyo incondicional.

Agradezco al Dr. Antonio Arauz, por todo su apoyo, docencia, confianza y figura ejemplar como investigador, que dio directriz a mi formación académica y fortaleció mi convicción en el ámbito de la Investigación.

Agradezco la colaboración y enriquecimiento de este proyecto por parte del Dr. Adrian Barachuk y su equipo de trabajo.

Agradezco al programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud de la Universidad Nacional Autónoma de México y a CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología) por el apoyo otorgado durante la realización de este proyecto.

1. ANTECEDENTES:

En México, en 1999 Barinagarrementeria et al, reportaron una incidencia de enfermedad vascular cerebral (EVC) de 381,3 por 100.000 habitantes, de la cual el 80% corresponde a infarto cerebral;^{1,2} mientras que la incidencia acumulada de EVC de acuerdo al estudio BASID fue de 232.3 por 100,000 personas.³ En el registro RENAMEVASC y Registro de Enfermedad Vascular del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, la EVC tipo isquémica correspondió al 54.5% y 65.3% respectivamente.^{4,5} Los factores de riesgo asociado a evento vascular cerebral isquémico son: hipertensión arterial sistémica, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, arritmia cardiaca (fibrilación auricular), cardiopatía dilatada izquierda, tabaquismo y edad.^{1,2}

El concepto de infarto cerebral de origen embólico no determinado (ESUS), fue publicado en el 2014, donde se describe con los siguientes criterios:

- Infarto cerebral que por imagen de resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TAC) de encéfalo que no corresponde al subtipo Lacunar: infarto subcortical igual o menor de 1.5 de diámetro en TAC o menor e igual o menor 2cm en secuencia Difusión por IRM.
- Ausencia de aterosclerosis intra o extracraneal que cause una estenosis de la luz del vaso mayor al 50% en las arterias encargadas de la irrigación cerebral de la zona infartada. (determinado por angiotomografía o ultrasonido Doppler craneal y de vasos de cuello)
- No contar con factores de riesgo mayor para mecanismo cardioembólico del infarto (determinado por ecocardiograma transtorácico y monitoreo no invasivo electrocardiográfico ambulatorio de al menos 24 horas)
- No contar con otra causa identificada del infarto.

Para consignar lo anterior, debe efectuarse un estudio razonable de la etiología del EVC del paciente, para lo cual debe realizarse TAC o IRM de encéfalo, electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones, ecocardiograma transtorácico, registro de monitoreo cardiaco automatizado no invasivo por al menos 24 horas e imagen de vasos intracraneales y extracraneales (angio-IRM, angio-TAC, angiografía o ultrasonido Doppler) ².

De la enfermedad cerebral isquémica, el 25% corresponden a etiología criptogénica y la que tiene mayor recurrencia, es aquella con mecanismo cardioembólico, seguido de embólico no especificado (ESUS); siendo la primera asociada a fibrilación auricular paroxística en un alto porcentaje. ⁶⁻⁹

La recurrencia de la EVC isquémica es mayor en aquellos pacientes en los cuales no se identifica el mecanismo del infarto y por tanto no cuentan con un tratamiento de prevención apropiado post infarto cerebral. ^{8, 10-12}

En el estudio WARSS se comparó la utilidad terapéutica de la Warfarina vs Aspirina, en la prevención de recurrencia de EVC y muerte en pacientes con EVC no cardioembólico. Se incluyeron 2,206 pacientes, de los cuales el 26% fueron criptogénicos y se estimó en la población total del estudio una recurrencia de EVC a 2 años de 24.66% y de muerte de 9.06%. ¹³

En el 2013 el estudio CHANCE comparó el uso de Clopidogrel 300 mg + Aspirina 75 mg contra Placebo + Aspirina 75 mg, administrados durante 21 días posterior al Ataque Isquémico Transitorio (AIT) o EVC menor (NIHSS igual ó < 4 puntos), con seguimiento a 90 días, en donde se estimó un riesgo de recurrencia de EVC para el grupo Clopidogrel + Aspirina del 7.9% vs 11.4% en el grupo de

Aspirina, mostrando una diferencia en el riesgo de recurrencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$); sin embargo no se observó diferencia en la recurrencia de AIT entre los grupos de estudio. ¹⁴

En el registro de AIT publicado en el 2016, se incluyeron 4,789 pacientes con AIT o EVC menor (NIHSS igual ó < 4 puntos), en donde el 33.4% de la población reclutada presentó EVC menor. En el 10.4 % de los pacientes se detectó Fibrilación Auricular (FA); de los cuales la mitad de estos fueron diagnosticados con FA en la evaluación inicial. La recurrencia anual de EVC fue estimada 5.1% y de AIT en 7.4%. ¹⁵

En una cohorte retrospectiva diseñada para identificar un factor predictor de FA oculta después de EVC criptogénica, se incluyeron 277 pacientes con EVC o AIT, en los cuales se efectuó monitoreo cardíaco ambulatorio por 28 días posterior al EVC. En el 14% de los pacientes se detectó FA, de los cuales el 58% fue de duración mayor a 30 segundos. Los predictores de FA tras el análisis multivariado fueron: edad mayor a 60 años (OR 8.9 para FA > 30 s) e infartos corticales y cerebelosos (OR 5.6 para FA > 30 s). ¹⁶

La asociación de la FA oculta en el mecanismo del EVC criptogénico, dio a lugar la realización de estudios con énfasis en estrategias de diagnóstico para su detección. En el estudio EMBRANCE se comparó la proporción de detección de FA en pacientes con monitoreo cardíaco no invasivo (Holter) continuo por 30 días vs por 24 horas, estimándose una detección de FA con duración igual o mayor a 30 segundos en el 16.1% vs 3.2% respectivamente y para la detección de FA igual o mayor a 2.5 min de 9.9% vs 2.5% respectivamente; en donde la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa.¹⁷ Posteriormente en el Estudio CRYSTAL-FA se observó que ha mayor tiempo de registro del monitoreo cardíaco con dispositivo implantable, incrementaba la proporción de detección

de FA en EVC criptogénico, con resultados a 6 meses de registro detección FA en 8.9% del grupo con dispositivo implantable de monitoreo cardiaco vs 1.4% en el grupo control y a 12 meses 12.4% vs 2% respectivamente; sin embargo ello implica costos elevados en el diagnóstico del paciente. ¹⁸

En el registro de ESUS en Atenas, se reclutaron 2, 731 pacientes con EVC cardioembólico y ESUS, los cuales tuvieron un seguimiento clínico promedio de 30.5 meses. Se estimó una tasa acumulada de sobrevida de 65.6 % para ESUS y de 38.8% en EVC cardioembólico. La tasa de recurrencia estimada fue de 29 % en ESUS vs 26.8% en EVC cardioembólico. ¹⁹

En la cohorte de pacientes mexicanos publicada en 2016, se compararon pacientes con EVC cardioembólico y ESUS; en donde se calculó una recurrencia anual en el grupo de ESUS de 5.4% vs 9.8% en EVC cardioembólico, no mostrando en ello significancia estadística. La mortalidad en ESUS fue nula a un año, mientras que para el grupo de EVC cardiomebólico fue estimada en 12.8%, lo cual fue estadísticamente significativo.²⁰ Recientemente se ha publicado en abril 2017, una revisión sistemática de las 9 cohortes de ESUS más importantes, en la cual se reporta una frecuencia de ESUS del 9 al 25% del total de los pacientes con EVC de las cohortes incluidas. El total de pacientes con ESUS incluidos en el análisis fueron 2045, en los cuales se estimó una tasa de recurrencia anualizada de 4% y tasa de muerte anualizada de 29%.²¹

En estudios recientes, se ha enfatizado en la importancia de las anomalías de la onda P, a expensas de trastorno en la conducción auricular, como lo es el bloqueo interauricular; el cual se ha asociado como factor de riesgo para EVC isquémico de mecanismo embólico. ^{22, 23}

El bloqueo interauricular se clasifica en parcial y avanzado. El primero se define como prolongación de la onda P > 120 ms y el bloqueo interauricular avanzado como la prolongación de la onda P > 120

ms, mas la presencia de la morfología bifásica de la onda P, con una fase negativa como fase terminal en derivaciones D-II, D-III y aVF. ^{24, 25}



Figura 1. Bloqueo interauricular avanzado. Obsérvese la prolongación de la onda P (125 ms) y el componente negativo final en las tres derivaciones inferiores (II, III y aVF) (flechas). ²⁶

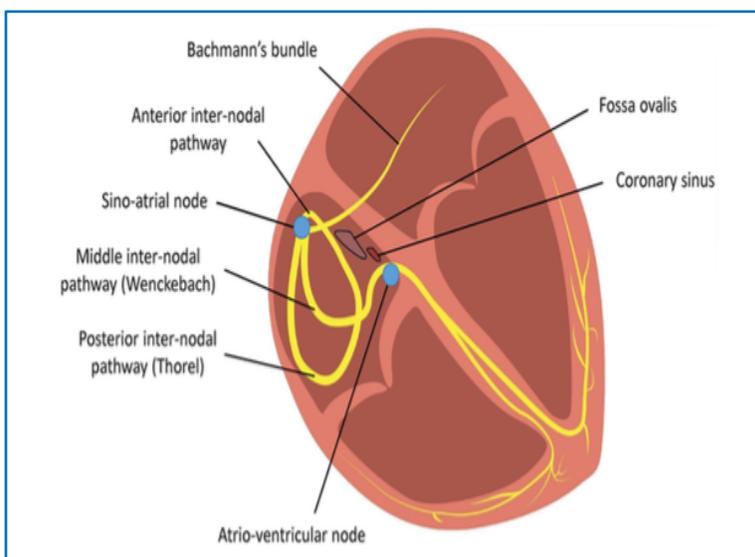


Figura 2. La conducción de los potenciales de acción desde el nódulo sinoauricular a través de la aurícula derecha hasta el nódulo auriculoventricular se produce a través de tres vías internodales. La conducción de la aurícula derecha a la aurícula izquierda se produce a través del haz de Bachmann. ²⁶

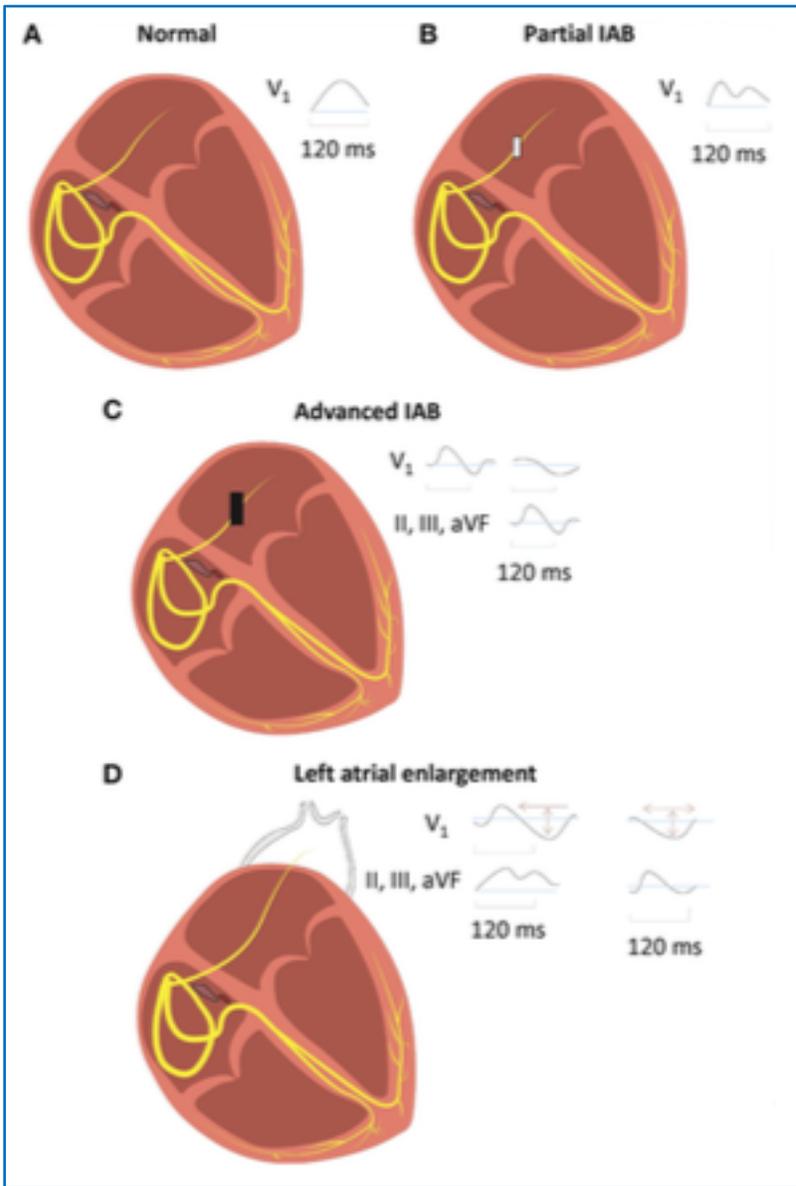


Figura 3. Conducción interauricular normal (A), parcial (B) y avanzado (C), con distintos hallazgos electrocardiográficos.

El bloqueo interauricular (IAB) debe distinguirse de la ampliación de la aurícula izquierda (LAE) (D), donde hay retardo de la conducción de alargamiento del haz de Bachmann en ausencia de bloqueo. 26

La prevalencia de bloqueo interauricular avanzado, incrementa con la edad y en la población con factores de riesgo cardiovascular como lo son hipercolesterolemia, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, fibrilación auricular, enfermedad arterial carotídea. 27, 28

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En 1988, el Dr. Bayés de Luna publicó un estudio, en el que incluyó 16 pacientes con BIA avanzado portadores de diferentes cardiopatías que se compararon con un grupo control de iguales características clínicas y ecocardiográficas, en el que a todos los pacientes se les realizaron estudios Holter mensualmente. El 93.7% de los pacientes con BIA presentaron taquicardias supraventriculares en el seguimiento a 30 meses vs el 27,7% de los pacientes del grupo sin BIA avanzado ($p < 0,01$). El grupo con BIA avanzado presentó una incidencia mayor de extrasístoles supraventriculares (75%) en comparación con el grupo control (16.6%) observándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).²³

Recientemente se han publicado varios estudios, en los cuales se ha asociado al bloqueo interauricular (BIA) como factor de predicción de FA. Uno de estos trabajos tuvo como objetivo determinar si el BIA avanzado era predictor de FA recurrente en el seguimiento a 1 año de 61 pacientes, después de haber sido sometidos a una cardioversión farmacológica por FA paroxística. Los resultados del estudio reportaron que los pacientes con FA recurrente al año tenían BIA avanzado en el 90% de los casos ($p < 0,001$), con persistencia del BIA como una variable altamente predictora de recurrencia de FA en el análisis multivariado.²⁹

En una cohorte hospitalaria de EVC en Massachusetts, la prevalencia del crecimiento auricular en pacientes con bloqueo interauricular se reportó en 55% y la asociación de este con la presencia de crecimiento auricular y trombo intracavitario durante un EVC fue del 15% con un HR 7.44.³⁰

En los últimos años se ha observado que el bloqueo interauricular, representa un factor de riesgo cardiovascular y muerte de causa cardiológica y no cardiológica, como lo reportado en el estudio ARIC; en el cual el riesgo de incidencia estimado para fibrilación auricular fue de 5.02, insuficiencia cardiaca de 1.90, enfermedad coronaria 2.4 y para infarto cerebral fue de 1.63.²⁴

Así mismo, han reportado al CHADS2 y CHA2 DS2 VASc como predictores de infarto cerebral y ataque isquémico transitorio cerebral con HR 1.44 y 1.42 respectivamente.³¹

3. PREGUNTA DEL INVESTIGACIÓN:

¿Es el bloqueo interauricular, un factor de riesgo de recurrencia y mortalidad en pacientes con infarto cerebral embólico de origen no determinado (ESUS)?

4. HIPOTESIS:

HO: El bloqueo interauricular, no incrementa el factor de riesgo para recurrencia y mortalidad en pacientes con infarto cerebral embólico de origen no determinado (ESUS).

H1: En pacientes con infarto cerebral embólico de origen no determinado (ESUS), el bloqueo interauricular confiere un riesgo de recurrencia de EVC del 5% anual y de mortalidad del 10% anual mayor al de los pacientes que no lo presentan.

5. JUSTIFICACIÓN:

Actualmente se desconoce el factor de riesgo de recurrencia y mortalidad que confiere el del bloqueo interauricular, en pacientes con infarto cerebral subtipo ESUS; lo cual es de relevancia clínica, puesto que en modelos experimentales se ha evidenciado una fuerte asociación del bloqueo auricular avanzado con la presentación clínica de la fibrilación auricular y con ello podría inferirse que el bloqueo auricular contribuye en la etiopatogenia de un mecanismo cardioembólico en los pacientes con infarto cerebral subtipo ESUS. ^{26, 28, 29}

El bloqueo interauricular, puede identificarse desde el consultorio médico o en sala de urgencias médicas al ingreso hospitalario del paciente, tras la toma de un electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones; puesto que este es una herramienta paraclínica de bajo costo y accesible para el paciente.

Por lo anterior, el conocer el factor de riesgo de recurrencia y mortalidad que representa el bloqueo interauricular, será de gran utilidad en la práctica clínica; ya que puede ayudar en la decisión del tratamiento de prevención secundaria en el paciente con enfermedad vascular cerebral isquémica tipo ESUS.^{12, 32}

6. OBJETIVOS:

6.1. Primarios:

1. Identificar la asociación de la presencia de bloqueo interauricular con la recurrencia de infarto cerebral y muerte en pacientes con ESUS del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

6.2. Secundarios:

1. Estimar el riesgo de recurrencia de infarto cerebral en pacientes con ESUS y bloqueo interauricular.

2. Estimar el riesgo de muerte en pacientes con ESUS y bloqueo interauricular.

3. Conocer la correlación de los factores de riesgo cardiovascular y la recurrencia de infarto cerebral en pacientes con ESUS y bloqueo interauricular.

7. METODOLOGÍA:

7.1. Diseño del estudio:

Estudio analítico observacional, Cohorte prospectiva.

7.2. Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.

2. Diagnóstico de ESUS.

- Infarto cerebral que por imagen de resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TAC) de encéfalo que no corresponde al subtipo Lacunar: infarto subcortical igual o menor de 1.5 de diámetro en TAC o menor e igual o menor 2cm en secuencia Difusión por IRM.
- Ausencia de aterosclerosis intra o extracraneal que cause una estenosis de la luz del vaso mayor al 50% en las arterias encargadas de la irrigación cerebral de la zona infartada. (determinado por angiotomografía o ultrasonido Doppler craneal y de vasos de cuello)
- No contar con factores de riesgo mayor para mecanismo cardioembólico del infarto (determinado por ecocardiograma transtorácico y monitoreo no invasivo electrocardiográfico ambulatorio de al menos 24 horas)
- No contar con otra causa identificada del infarto.

3. Pacientes que cuenten con electrocardiograma (ECG) de superficie con 12 derivaciones a su ingreso o primer seguimiento clínico por Neurología Vasculat.

4. Pacientes con seguimiento clínico igual o mayor a 6 meses.

- Criterios de no inclusión:

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Diagnóstico de infarto cerebral de causa diferente al ESUS.
3. Pacientes que no cuenten con ECG de superficie de 12 derivaciones a su ingreso y / o su primer seguimiento clínico por Neurología Vascular o por mal estado del estudio contenido en el expediente clínico.
4. Pacientes con seguimiento clínico menor a 6 meses.

- Criterios de exclusión:

1. Pacientes con infarto cerebral ESUS, que se diagnostiquen durante el 2017 y se pierda seguimiento clínico durante su primer año post infarto cerebral.

7.3. Tamaño de la muestra:

Muestra:

Se calcula tamaño de muestra con fórmula para estimar diferencia de proporciones

$$n = \left[\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} - Z_{\beta} \sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

en donde:

- Z_{α} = ($\alpha = 0.05$) 1.96
- Z_{β} = ($\beta \approx 0.10-0.20$)
- π_1 = proporción de grupo 1
- π_2 = proporción de grupo 2

$\pi_1 - \pi_2$ = Diferencia entre proporción de grupo 1 – proporción de grupo 2, que sea clínicamente significativa.

Sustituyendo valores:

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = 0.20, \text{ con un calculo de potencia estadística del } 80\%$$

$$\pi_1 = 21\% \text{ (recurrencia y/o muerte: } 9\% \text{ y } 12\% \text{ esperado en grupo con Bloqueo Interauricular)}$$

$$\pi_2 = 6\% \text{ (recurrencia y/o muerte: } 4\% \text{ y } 2\% \text{ esperado en grupo sin Bloqueo Interauricular)}$$

$$\pi_1 - \pi_2 = \text{diferencia significativa entre las proporciones estimada del } 15\%$$

Calculo del tamaño de muestra: **79 pacientes.**

7.4. Metodología de recolección de datos.

Se realizó revisión (retrolectiva y prolectiva) de expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral subtipo ESUS tratados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; de los cuales se registraron las características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, características del ecocardiograma, TAC y/o IRM de encéfalo, ultrasonido Doppler de vasos de cuello.

La lectura e interpretación de los ECG de superficie fue centralizada y ciega por medico especialista e Cardiología en Queen's University, Canadá. Se registró la frecuencia cardiaca, duración de onda P, intervalo PR, voltaje de onda P en derivación I. De acuerdo con los hallazgos del ECG; se subdividió a la población en 3 grupos; sin BIA, con BIA parcial (BIA-p) y BIA avanzado (BIA-a).

Se registró la mortalidad y recurrencia de EVC isquémico, así como la temporalidad de la o las recurrencias tras el primer infarto cerebral.

Al término del registro de los datos, se llevó a cabo el análisis de la información y elaboración de documento de divulgación científica.

7.5. Definición de Variables:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL
FACTORES DEMOGRAFICOS	INDEPENDIENTE	
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida del paciente expresado en años.
Genero	Cualitativa nominal dicotómica	Sexo biológico del paciente.
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Consignar si uso actual o previo tabaco fumado.
Diabetes mellitus 2	Cualitativa nominal	Antecedente de DM2, toma de farmacos hipoglucemiantes orales ó insulina, dx en hospitalizacion con determinacion de glucosa en una toma mayor a 126 mg/dl con ayuno de 8 horas, ó una toma aleatoria con glucosa mayor a 200 mg/dl y sintomas clasicos de hiperglicemia (poliuria, polifagia, polidipsia), ó Hb glucosilada igual o mayor a 6.5%, ó curva de tolerancia a la glucosa anormal (glicemia mayor a 200 mg/dl a las 2 hrs, posterior a una toma de 75 mg de glucosa disuelto en agua). (ADA 2012)
Diagnóstico de Hipertension arterial sistémica	Cualitativa nominal dicotómica	Consignar si el paciente se conocía previamente con diagnóstico de Hipertension arterial sistémica, se encuentra tomando farmacos antihipertensivos, o presenta durante su hospitalización en mas de dos tomas aleatorias TAS > 140 mmHg, TAD >90mmHg. (JNC 8)
Diagnóstico de trastorno lipidico.	Cualitativa nominal dicotómica	Consignar si el paciente se conocía con diagnóstico previo de trastorno lipidico: hipertrigliceridemia, dislipidemia, hipercolesterolemia o se cuenta con niveles de trigliceridos >150 mg/dl, colesterol >200 mg/dl, HDL < 40 mg/dl, LDL >130 mg/dl. (ATP III)
Dx de Obesidad	Cuantitativa continua	IMC mayor a 30 (peso (kg) / talla (m) ²).
CARACTERISTICAS CLINICA	INDEPENDIENTE	
Puntaje NIHSS al ingreso	Cuantitativa continua	Puntaje de NIHSS: (0 a 42). Apéndice 1
Puntaje de escala de Rankin modificada al egreso hospitalario	Cualitativa ordinal	Puntaje de sRm: (0 a 6). Apéndice 2
Puntaje de escala de Rankin modificada al año postinfarto cerebral	Cualitativa ordinal	Puntaje de sRm: (0 a 6). Apéndice 2
PARACLINICO	INDEPENDIENTE	

EVC subtipo ESUS	Cualitativa nominal	Consignar dx de EVC subtipo ESUS, acorde a criterios propuestos por el grupo de trabajo internacional de EVC Criptogenico /ESUS. Apéndice 3
Bloqueo de interauricular	Cualitativa dicotomica	Prolongación de la onda $p > 120$ ms en electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Apéndice 4
Bloqueo de interauricular avanzado	Cualitativa dicotomica	Prolongación de la onda $p > 120$ ms, con morfología bifásica en DII, DIII, AVF y V1 , en electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones. Apéndice 4
TRATAMIENTO	INDEPENDIENTE	
Antiagregacion	Cualitativa nominal dicotómica	Acido acetilsalicilico
Doble antiagregacion	1.Cualitativa nominal dicotómica	Copidogrel y acido acetilsalicilico
Anticuagulación con cumarinicos	Cualitativa nominal dicotómica	Warfanina o acenocumarina
Anticoagulación con Inhibidores del factor Xa y antitrombina III.	Cualitativa nominal dicotómica	Rivaroxaban, Apixaban o Dabigatran.
SEGUIMIENTO CLINICO	VARIABLES DEPENDIENTES	
Muerte	Cualitativa nominal	Sí / no
Recurrencia en un año post infarto cerebral.	Cualitativa nominal dicotómica	Infarto cerebral de novo, con nuevo deficit neurologico o incremento del mismo, de duración mayor a 24 horas y subsecuente confirmacion por estudio de imagen cerebral, en donde se evidencie afección de un territorio vascular cerebral diferente.
No. Recurrencia	Cuantitativa discreta	No de recurrencias consignadas en el expediente clínico o confirmadas por seguimiento telefonico del paciente tras entrevista predeterminada.

7.6. Análisis Estadístico:

Se calculó manualmente la concordancia inter-observador, efectuándose un índice de kappa entre médico cardiólogo y el neurólogo (tesista) en la sede del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. En el análisis estadístico se consideró solo la interpretación del médico Cardiólogo.

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa IBM SPSS para Macintosh, versión 22. Las variables categóricas fueron expresadas en porcentajes. Las variables continuas como medias y desviación estándar (DS) o medianas con rango intercuartil (IQR), de acuerdo a la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables categóricas fueron comparadas con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se comparó la media de variables continuas con prueba T student o U Mann Whitney y la varianza de estas con ANOVA o Kruskal Wallis según corresponde a su distribución. Se realizó análisis multivariado con modelo de regresión logística binaria, modelo de riesgos proporcionales de Cox y actuarial con método Kaplan-Meier. La significancia estadística se considero con valor $p < 0.05$.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue sometido y aceptado ante el comité de investigación (OFICIO N° DIC/391/17) y ética (OFICIO N° CE/151/17) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, sin ser requerido carta de consentimiento informado por el paciente o familiares, ya que este estudio es de carácter observacional analítico y no presenta conflictos de interés.

9. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Este proyecto requirió financiamiento particular para su realización.

10. RESULTADOS:

De la base de datos del Registro de Enfermedad vascular cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que incluye un total de 1,673 pacientes con IC; seleccionamos a los pacientes con diagnóstico de IC tipo ESUS. La inclusión de forma retrolectiva se realizó en 41 de 149 pacientes con diagnóstico de ESUS de la cohorte prospectiva de nuestro centro; ya que el resto no contaban con ECG legible. De forma prolectiva se incluyeron 63 de 68 pacientes con sospecha de diagnóstica de ESUS, ya que 3 fueron excluidos por FA paroxística, 1 por diagnóstico ulterior de mixoma auricular y 1 por diagnóstico final de lupus eritematoso generalizado.

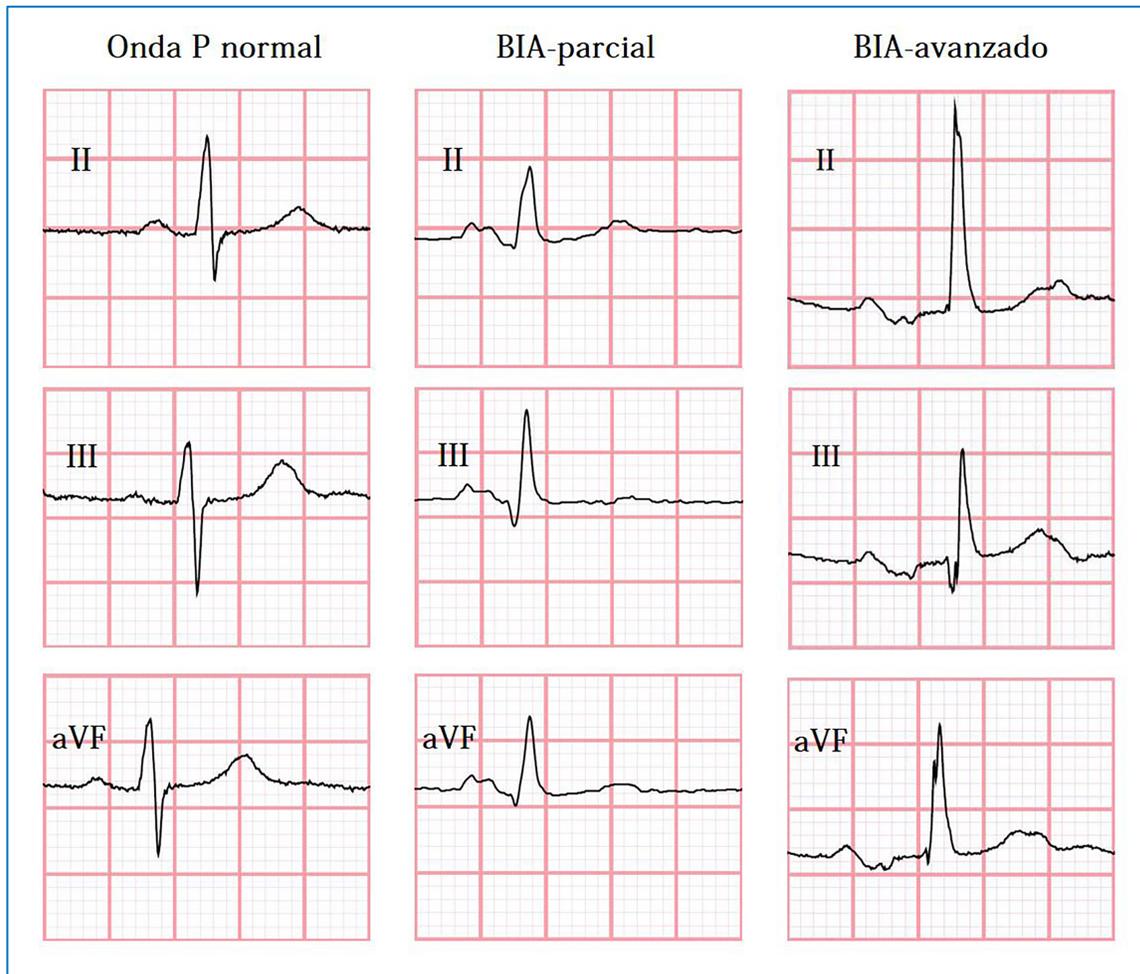
De los 104 pacientes incluidos en la cohorte de ESUS para evaluación de riesgo de recurrencia y muerte asociado a la presencia de bloqueo interauricular (síndrome de Bayés), 52 pacientes fueron hombres (50%), media de edad 47 años (rango 19-85 años, IQR 31.5-66), 57 pacientes menor a 50 años.

Se documentó antecedente de hipertensión arterial en 46 pacientes (44.2%), diabetes mellitus 2 en 19 (18.3%), tabaquismo en 34 (32.7%), cardiopatía isquémica en 2 (1.9%), dislipidemia en 35 (33.6%), uso previo de estatinas en 4 (3.9%), tromboembólismo pulmonar en 1 paciente, uso de drogas en 6 (5.8%) y ningún paciente usaba anticonceptivos orales (Tabla 1).

La lectura e interpretación de los ECG (técnica semi-automatizada con programa Screen Calipers) fue cegada y centralizada por Cardiólogos Electrocardiografistas en Queen's University Kingston, Ontario, Canadá (Figura 1).

Posteriormente se realizó prueba de concordancia inter-observador, efectuándose un índice de kappa entre médico cardiólogo y el neurólogo (tesista) en la sede del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. En el análisis estadístico se consideró solo la interpretación del médico Cardiólogo.

Figura 1. Ejemplos de BIA en comparación con un electrocardiograma con onda P normal.



Abreviaturas: BIA, bloqueo interauricular.

Prueba de concordancia inter-observador previo al entrenamiento de la tesista para reconocimiento de BIA y realizar lectura semi-automatizada con programa Screen Calipers:

Índice kappa en la interpretación de BIA

$$K = \frac{Co - Ce}{1 - Ce} = \frac{0.654 - 0.612}{1 - 0.612} = 0.11$$

Índice kappa para el diagnóstico de BIA-p

$$K = \frac{Co - Ce}{1 - Ce} = \frac{0.731 - 0.691}{1 - 0.691} = 0.13$$

Índice kappa para el diagnóstico de BIA-a

$$K = \frac{Co - Ce}{1 - Ce} = \frac{0.904 - 0.874}{1 - 0.874} = 0.23$$

Prueba de concordancia inter-observador, posterior a entrenamiento de la tesista para reconocimiento de BIA y realizar lectura semi-automatizada con programa Screen Calipers:

Índice kappa en la interpretación de BIA

$$K = \frac{Co - Ce}{1 - Ce} = \frac{0.942 - 0.547}{1 - 0.547} = 0.87$$

Índice kappa para el diagnóstico de BIA-p

$$K = \frac{Co - Ce}{1 - Ce} = \frac{0.952 - 0.611}{1 - 0.611} = 0.88$$

Índice kappa para el diagnóstico de BIA-a

$$K = \frac{Co - Ce}{1 - Ce} = \frac{0.971 - 0.849}{1 - 0.849} = 0.81$$

Se documentó la presencia de BIA en 36 pacientes (34.6%), 29 con BIA parcial (27.9%) y 7 con BIA avanzado (6.7%). La presencia de BIA fue más frecuente en mayores de 50 años, (14 pacientes < 50 años vs 22 \geq 50 años) $p=0.014$, OR 1.73 (IC 95% 1.14-2.62); con BIA-p en 12 < 50 años vs 17 \geq 50 años $p=0.08$ y BIA-a en 2 < 50 años vs 5 \geq 50 años $p=0.23$ OR 1.69 (1.0-2.85).

Al final del seguimiento mediana 15 meses (IQR 10-48), la evolución funcional fue buena (emR de 0 a 2) en 82% (n= 85) de los pacientes y mala (emR 3 a 5) en 18% (n= 19). No se observó mortalidad en esta cohorte.

La recurrencia de IC ocurrió en 16 pacientes (15.4%); 4 pacientes menores a 50 años y 12 pacientes \geq a 50 años ($p= 0.008$) OR 4.76 (IC 95% 1.42-15.98), RR 3.78 (IC 95% 1.31-10.96); de los cuales 7 no tenían BIA, 5 pacientes con BIA-p ($p= 0.76$) y 4 pacientes con BIA-a ($p= 0.01$) OR 9.44 (IC 95% 1.88-47.46), RR 4.62 (IC 95% 2.01-10.61).

La incidencia acumulada de recurrencia de IC en nuestra cohorte de pacientes con ESUS Enero 2000 - Junio 2018 fue de 0.1538; es decir, la probabilidad de recurrencia de EVC que los pacientes ESUS de nuestra cohorte en el periodo total de seguimiento fue de 15.38%, condicionada a no morir por otra causa. (CI (t_0-t) = I / N'_0 , donde CI: incidencia acumulada, I: casos nuevos de recurrencia, N'_0 : población sin recurrencias al inicio del periodo. CI = $16/104 = 0.1538$).

La densidad de incidencia para recurrencia de IC en esta cohorte fue de 0.0460; es decir, la velocidad con la que ocurrieron los casos de recurrencia de EVC en los pacientes con ESUS de nuestra cohorte Enero 2000 - Junio 2018, fue de 4.6 casos de recurrencia por cada 100 años persona de seguimiento. (DI (t_0-t) = I/PT , donde DI: densidad de incidencia, I: casos nuevos de recurrencia, PT: tiempo poblacional. DI = $16/347.7$ años de seguimiento total = 0.0460).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con ESUS

	BIA ausente, n=68	BIA-parcial n=29	BIA-avanzado n=7	Exacta de Fisher Valor p
Edad, media (IQR)	47(31.5-66)	53(34-68)	66(49-73)	0.03 ^a
Genero masculino, n (%)	30(44)	19(65.5)	3(43)	0.16
Hipertensión arterial, n (%)	27(40)	15(52)	4(57)	0.44
Diabetes Mellitus II, n (%)	9(13)	8(27.6)	2(28.6)	0.14
Tabaquismo, n (%)	20(29.4)	12(41)	2(28.6)	0.96
Dislipidemia, n (%)	27(31)	7(24)	1(14)	0.71
Cardiopatía Isquémica, n (%)	1(1.5)	0(0)	1(14.3)	0.21
Toxicomanía previa, n (%)	6(8.8)	0(0)	0(0)	0.25
CHA2 DS2 VASc ≥ 3 , n(%)	52(76.5)	23(79)	6(86)	1.0
Recurrencia de IC, n(%)	7(10)	5(17)	4(57)	0.01

Prueba X2 exacta de Fisher, valor p de homogeneidad

^a. Prueba Kruskal.Wallis.

Abreviaturas: BIA, bloqueo interauricular. IQR, rango intercuartilar. ESUS, infarto cerebral embólico de origen no determinado (por sus siglas en inglés; embolic stroke of undetermined source).

La duración de la onda P fue mayor en pacientes con recurrencia, mediana de 123 msec vs 113 msec (p=0.009), mientras que no se encontraron diferencias en el intervalo PR o voltaje de la onda P Derivación-I (Tabla 2).

Tabla 2. Características electrocardiográficas de pacientes con y sin recurrencia de IC.

	Recurrencia, n=16	Sin recurrencia, n=88	Valor p
Edad, n(media)IQR	16 (62) 49-72	88 (44.5) 31-63	0.023
Frecuencia Cardíaca, n(media)DE	16 (70.6) \pm 14	88 (72.6) \pm 15	0.63 ^a
Duración de Onda p, n(media)IQR	16 (123) 114-134	88 (113) 102.6-120.7	0.009
Intervalo PR, n(media)IQR	16 (162.5) 150-179.5	88 (157) 144-171	0.14
Voltaje Onda p D-I, n(media)IQR	15 (0.10) 0.08-0.12	86 (0.09) 0.07-0.12	0.35
CHA2 DS2 VASc ≥ 3 , n	12	69	0.75 ^b

Kolmogorov-Smirnov con distribución no paramétrica, prueba U Mann Whitney (significancia bilateral), prueba Kruskal Wallis.

a. Prueba Kolmogorov-Smirnov con distribución paramétrica, prueba T student (significancia bilateral), ANOVA con igualdad en varianza.

b. Prueba X2 exacta de Fisher

Abreviaturas: IC, infarto cerebral. IQR, rango intercuartilar. DE, desviación estándar.

En el análisis multivariado con modelo de regresión logística binaria (Tabla 3), los factores de riesgo independientes para recurrencia de IC fueron: BIA avanzado $p < 0.001$, OR 10.86 (IC 95% 3.07 - 38.46), género masculino $p = 0.028$, OR 4.60 (IC 95% 1.18 – 17.96) y edad mayor a 50 años $p = 0.039$, OR 3.84 (IC 95% 1.06-13.88); mientras que en modelo de riesgos proporcionales de Cox (Tabla 3) lo fue: edad mayor a 50 años $p = 0.002$ HR 7.04 (IC 95% 2.06 – 23.8), duración de la onda P (por ms) $p = 0.007$ HR 1.02 (IC 95% 1.01 -1.04).

Tabla 3. Análisis Multivariado para recurrencia de IC en pacientes con ESUS

^a Factor de riesgo	Valor p	OR (IC 95%)
BIA avanzado	<0.001	10.86 (3.07 - 38.46)
Género masculino	0.028	4.60 (1.18 – 17.96)
Edad mayor a 50 años	0.039	3.84 (1.06-13.88)
^b Factor de riesgo	Valor p	HR (IC 95%)
Edad mayor a 50 años	0.002	7.04 (2.06 – 23.8)
Duración de la onda P (por ms)	0.007	1.02 (1.01 -1.04)

^a. Modelo de regresión logística binaria, ^b. Modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Abreviaturas: BIA, bloqueo interatrial. ESUS, infarto cerebral embólico de causa no determinada (por sus siglas en inglés; embolic stroke of undetermined source). HR, Hazard ratio. IC, intervalo de confianza. OR, Odds ratio.

En el análisis actuarial con modelo Kaplan-Meier (Figura 2) se observó significancia estadística en el tiempo de recurrencia de IC, entre el grupo de pacientes con BIA y edad mayor a 50 años.

Figura 2. Análisis actuarial modelo Kaplan-Meier de recurrencia de IC en pacientes con ESUS.

Adicionalmente se encontró la presencia de Foramen Oval Permeable en 7 pacientes, lo cuales no tuvieron recurrencia de EVC. En tres pacientes se demostró la presencia de mutación MTHFR, de los cuales 2 fueron heterocigotos y uno homocigoto para la mutación y en los tres casos la presentación del ESUS fue antes de los 50 años. La indicación de craneotomía descompresiva asociada a EVC subtipo ESUS, fue en 6 pacientes menores de 50 años ($p < 0.033$) OR 1.12 (IC 95% 1.022-1.21).

11. DISCUSIÓN

El BIA se asocia con un riesgo incrementado de IC.^{22,33-35} Esta asociación parece estar limitada a infartos no lacunares y se mantiene independiente de la presencia de FA. En nuestro estudio el BIA-a se asoció con mayor recurrencia de IC en pacientes con ESUS.

Nuestros hallazgos refuerzan el argumento de que la enfermedad auricular (atriopatía) debe considerarse como un factor de riesgo independiente para ictus isquémico y sugieren también que el tromboembolismo auricular izquierdo puede ocurrir independiente de la documentación de FA. Aunque nuestros pacientes pudieron haber presentado FA subclínica, el aspecto importante de nuestros hallazgos es que el riesgo de recurrencia existe con la documentación única de BIA en el EKG de superficie.

O'Neal y cols, examinaron la asociación entre BIA-a e incidencia de IC en el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study).³³ Similar a nuestros resultados, encontraron que el BIA-a fue un factor de riesgo independiente para IC.³³ Sin embargo, nuestro estudio incluye una población

altamente seleccionada de pacientes con IC, en los que se descartó FA (de manera clínica y con un registro Holter) y enfermedad carotídea aterosclerótica, pero sus características clínicas y de imagen, sugieren fuertemente un mecanismo embolígeno.

Se estima que en los Estados Unidos, ocurren aproximadamente 700,000 nuevos casos de IC por año, de los cuales un tercio corresponde a este tipo de IC y hasta ahora no se ha determinado cual es el mejor tratamiento de prevención secundaria.^{36,37} Algunos estudios en curso evalúan si el tratamiento con anticoagulantes orales directos (ACD), reduce el riesgo de recurrencia.³⁸⁻⁴⁰ A la fecha, se han dado a conocer los resultados de dos estudios en pacientes con IC ESUS tratados con ACD; el estudio ESUS NAVIGATE, que comparó 15 mg de rivaroxaban contra 100 mg de aspirina; y el estudio RESPECT ESUS, que comparó dos dosis de dabigatrán (100 y 150 mgs dos veces por día) contra aspirina. Ambos ensayos clínicos fallaron en demostrar la eficacia de los ACD en la recurrencia de IC en este grupo de pacientes y en el caso de rivaroxaban, se asoció con mayor riesgo de hemorragia.^{38,}

(RE-SPECT ESUS. Session code:AWA01, World Stroke Congress in Montreal, Canada 17 October 2018).

Sin embargo, un aspecto de importancia es que en el estudio ESUS NAVIGATE, ambos grupos de tratamiento mostraron una tasa elevada de recurrencia, lo que confirma la necesidad de una mejor selección de pacientes y de una mejor opción terapéutica. El estudio ARCADIA (AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke), se encuentra actualmente en curso e incluye pacientes con ESUS y cardiopatía atrial aleatorizados a recibir apixaban o aspirina.⁴¹ Sus resultados podrían aclarar si el alto riesgo de recurrencia de IC en pacientes con ESUS, y marcadores de disfunción atrial, puede ser reducido con otras alternativas de anticoagulación.

Nuestros hallazgos sugieren que la detección de BIA-a, en pacientes con ESUS; permite identificar a pacientes de alto riesgo de recurrencia, en los que algunas terapias farmacológicas podrían ser beneficiosas. Los resultados del análisis de concordancia sobre la lectura e interpretación del ECG para la identificación del BIA, realizado entre el neurólogo tesista y el especialista en cardiología, nos muestra muy buena concordancia en ello; lo cual podría ser reproducible en los médicos neurólogos que están a cargo del estudio de pacientes con enfermedad vascular cerebral, con fines de hacer uso de esta herramienta pronóstica que tenemos accesible en todos los centros de atención médica del país.

Limitaciones

Algunas limitaciones de nuestro estudio debieran ser resaltadas. Se trata de un estudio cohorte con una recolección de datos tanto de forma retrolectiva como prolectiva, con lo cual podría existir sesgo inherente al tipo de diseño. Para fortalecer los hallazgos vale aclarar que el análisis de los ECG se realizó de manera ciega respecto a los eventos finales. En segundo lugar, se trata de un estudio de un solo centro neurológico. Finalmente, el número acotado de pacientes, con promedio de edad menor a la reportada en otras series, no permite extrapolar estos hallazgos de manera conclusiva, y un estudio prospectivo con mayor número de pacientes sería altamente deseable. Existen otras interrogantes que tendrán que ser respondidas en futuros ensayos clínicos; como si el uso de antiarrítmicos y/o anticoagulantes deberían usarse en este subgrupo de pacientes, para prevenir fibrilación auricular y recurrencia de infarto cerebral.

12. CONCLUSIONES

El BIA-a, edad mayor a 50 años y mayor puntaje en la escala de CHA2 DS2 VASc predice recurrencia de infarto cerebral embólico de causa no determinada (ESUS).

El análisis del ECG convencional en pacientes con ESUS es de utilidad pronóstica, ya que el BIA avanzado fue factor de riesgo de recurrencia en nuestra población; por tanto, se propone en pacientes con primer evento vascular cerebral ESUS, ponderar el riesgo de recurrencia considerando la edad del paciente, la presencia de BIA en el ECG convencional.

Consideramos que en un futuro debe evaluarse la eficacia de los tratamientos de prevención secundaria como lo son antiagregación vs anticoagulación en pacientes con ESUS, considerando la ponderación de riesgo de recurrencia con estas variables; ya que la discriminación de riesgo de recurrencia de los pacientes con ESUS puede permitirnos disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a anticoagulación en pacientes con bajo riesgo de recurrencia y posiblemente disminuir la tasa de recurrencia del EVC en pacientes con ESUS que ponderan alto riesgo de recurrencia, es decir, seleccionar adecuada y juiciosamente el tratamiento del paciente en función del riesgo que representa este para recurrencia.

13. REFERENCIAS

1. Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Arauz A, Amaya L, Cantú C. A Hospital Stroke Register in Mexico City: analysis of 2,045 patients. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A442.
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al, Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-38.
3. Cantú BC, Majersik J, Sánchez BN, Ruano A, Becerra MD, Wing JJ, et al. Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke.* 2011; 42:601–6.
4. Cantú BC, Ruiz SJ, Chiquete E, Arauz A, León JC, Murillo BJM, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMESVAC. *Revista Mexicana de Neurociencia.* 2011; 12(5):224-234.
5. Arauz A, Marquez-Romero JM, Barboza MA, Serrano F, Artigas C, Murillo-Bonilla LM, Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F. Mexican National Institute of Neurology and Neurosurgery-Stroke Registry: Results of a 25-Year Hospital-Based Study. *Front Neurol.* 2018 Apr 4;9:207
6. Kolominsky-Rabas PL¹, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2735-40.
7. Santamarina E, Penalba A, García-Berrocoso T, Delgado P, Quintana M, González-Alujas T, et al. Biomarker level improves the diagnosis of embolic source in ischemic stroke of unknown origin. *J Neurol* 2012; 259: 2538–45.

8. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992; 339: 589–94.
9. Jickling GC, Stamova B, Ander BP, Zhan X, Liu D, Sison SM, et al. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location. *Stroke* 2012; 43: 2036–41.
10. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382–90.
11. Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med* 1994; 331: 1517–19.
12. Weimar C, Holle DN, Benemann J, Schmid E, Schminke U, Haberl RL, et al, German Stroke Study Collaboration. Current management and risk of recurrent stroke in cerebrovascular patients with right-to-left cardiac shunt. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 349–56.
13. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, et al, WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(1):4-12.
14. F. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al, CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013 Jul 4;369(1):11-9.
15. Amarenco P, Lavallée PC, Labreuche J, Albers GW, Bornstein NM, Canhão P, et al, TIA registry.org Investigators. One-Year Risk of Stroke after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke. *N Engl J Med*. 2016 Apr 21;374(16):1533-42.

16. Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messé SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015 May;46(5):1210-5.
17. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al, EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2467-77
18. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al, CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2014 Jun 26;370(26):2478-86.
19. Ntaios G, Papavasileiou V, Milionis H, Makaritsis K, Vemmou A, Koroboki E, et al. Embolic Strokes of Undetermined Source in the Athens Stroke Registry: An Outcome Analysis. *Stroke*. 2015 Aug;46(8):2087-93.
20. Arauz A, Morelos E, Colín J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of Functional Outcome and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) vs. Cardioembolic Stroke Patients. *PLoS One*. 2016 Nov 10;11(11):e0166091.
21. Hart RG¹, Catanese L², Perera KS², Ntaios G², Connolly SJ². Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):867-872.
22. Lorbar M, Levraut R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol*. 2005 Mar 1;95(5):667-8.
23. Bayes de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V, et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988;9:1112–1118.

24. Larisa G. Tereshchenko, Charles A. Henrikson, Nona Sotoodehnia, Dan E. Arking, Sunil K. Agarwal, David S. Siscovick, et al. Electrocardiographic Deep Terminal Negativity of the P Wave in V1 and Risk of Sudden Cardiac Death - The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3:e001387
25. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445-51.
26. Tse G1, Lai ET1, Yeo JM2, Yan BP3. Electrophysiological Mechanisms of Bayés Syndrome: Insights from Clinical and Mouse Studies. *Front Physiol*. 2016 May 31;7:188.
27. Asad N, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in a general hospital population. *Am J Cardiol* 2003;91: 609–610.
28. Conde D, Baranchuk A, Bayes de Luna A. Advanced interatrial block as a substrate of supraventricular tachyarrhythmias: a well recognized syndrome. *J Electrocardiol* 2015;48:135–140.
29. Enriquez A, Conde D, Hopman W, Mondragon I, Chiale PA, de Luna AB, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther* 2014.
30. Vignendra Ariyaratnam, MD, Sirin Apiyasawat, MD, Husam Najjar, MD, Kristin Mercado, MD, Puneet Puri, MD, and David H. Spodick, Frequency of Interatrial Block in Patients With Sinus Rhythm Hospitalized for Stroke and Comparison to Those Without Interatrial Block. *Am J Cardiol* 2007;99:49–52

31. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, Long DY, Dong JZ, Fan XW, et al. CHADS2 and CHA2DS2VASc Scores Predict the Risk of Ischemic Stroke Outcome in Patients with Interatrial Block without Atrial Fibrillation. *J Atheroscler Thromb*. 2017 Feb 1;24(2):176-184.
32. Bayes de Luna A, Oter MC, Guindo J. Interatrial conduction block with retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: influence of preventive antiarrhythmic treatment. *Int J Cardiol* 1989;22: 147–150.
33. O'Neal WT, Kamel H, Zhang ZM, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Advanced interatrial block and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):352-6.
34. Hughes TM, Worrall BB. Acute interatrial block is a distinct risk factor for ischemic stroke. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):344-5.
35. Arboix A, Martí L, Dorison S, Sánchez MJ. Bayés syndrome and acute cardioembolic ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2017 Mar 16;5(3):93-101.
36. Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):319-29.
37. Finsterer J, Management of cryptogenic stroke. *Acta Neurol Belg*. 2010 Jun;110(2):135-47.
38. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al, NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018 Jun 7;378(23):2191-2201.
39. Diener HC, Easton JD, Granger CB, et al, RE-SPECT ESUS Investigators. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke*. 2015 Dec;10(8):1309-12.

40. 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*. 2017 Dec;12(9):985-990.
41. Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, et al. The AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2018 Sep 10:1747493018799981.
42. Brott T et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989;220: 864-870
43. Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604–607.

14. APÉNDICE

14.1. Puntaje de severidad de Enfermedad Vascul ar Cerebral NIHSS ⁴²

1 a. Nivel de conciencia	0	Alerta
	1	Somnolencia: reacciona con una estimulación mínima
	2	Obnubilado-Estuporoso: precisa estimulación repetida para reaccionar
	3	Coma
1 b. Preguntas verbales	0	Ambas respuestas son correctas
¿En qué mes estamos?	1	Una respuesta correcta (También disartria severa o barrera lingüística)
¿Qué edad tienes?	2	Ninguna respuesta correcta (afásicos o estuporosos)
1 c. Órdenes motoras	0	Ambos movimientos son correctos
Cierre y abra los ojos	1	Un movimiento correcto
Cierre y abra la mano	2	Ambos movimientos incorrectos
2. Movimiento ocular	0	Normal
Movimientos Horizontales: voluntarios o reflejos oculocefálicos.	1	Parálisis parcial (también paresia de un oculomotor: III, IV, VI)
	2	Desviación forzada, parálisis total que no vence con maniobras oculocefálicas
3. Campo visual	0	Normal
	1	Hemianopsia parcial (cuadrantanopsia o extinción visual)
	2	Hemianopsia completa homónima
	3	Hemianopsia bilateral (incluye ceguera de cualquier causa)
4. Parálisis facial	0	Normal
	1	Paresia leve (borramiento de surco nasogeniano, asimetría al sonreír)
	2	Parálisis parcial: parálisis casi total del cuadrante inferior de cara
	3	Parálisis completa: superior e inferior de uno o ambos lados
5. Motor brazos	0	Normal. Mantiene la posición 10 segundos
5 a: derecho, 5 b: izquierdo	1	Claudica en menos de 10 segundos sin llegar a caer del todo
Extensión de brazo (45° en decubito, 90° en sedestación. 9 no computa)	2	Cae del todo. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad
	3	Hay movimiento pero no vence la gravedad

	4	Parálisis completa. No hay movimiento
	9	Extremidad ampuada o inmovilizada
6. Motor piernas 6 a: derecho, 6 b: izquierdo En posición supina, pierna elevada 30°. 9 no computa	0	Normal. Mantiene la posición 5 segundos
	1	Claudica en menos de 5 segundos sin llegar a caer del todo
	2	Cae del todo. Se observa cierto esfuerzo contra gravedad
	3	Hay movimiento pero no vence la gravedad
	4	Parálisis completa. No hay movimiento
	9	Extremidad ampuada o inmovilizada
7. Ataxia miembros Dedo nariz y talón rodilla 9 no computa	0	No hay ataxia
	1	Ataxia de una extremidad
	2	Ataxia de dos extremidades
	9	Amputación de la extremidad o inmovilización
8. Sensibilidad	0	Normal
	1	Leve a moderada hipoestesia
	2	Pérdida total de la sensibilidad (déficit bilateral o coma)
9. Lenguaje	0	Normal
	1	Afasia leve o moderada: dificultades, pero se identifica lo que quiere decir
	2	Afasia severa: comunicación mínima. (Afasia de Broca, de Wernicke, transcortical..)
	3	Afasia global, mutismo (o coma): no hay posibilidad de hablar ni de comprender
10. Disartria 9 no computa	0	Articulación normal
	1	Disartria leve a moderada: se le puede entender
	2	Disartria severa: ininteligible o anartria (también en coma)
	9	Intubado
11. Extinción y negligencia Se valora la reacción ante estímulo doloroso bilateral y simétrico (extinción) y reacción ante estímulos visuales... (negligencia)	0	Normal
	1	Inatención/extinción en una modalidad sensorial
	2	Hemi-extinción severa o negligencia frente a más de un estímulo (también asomatognosia)

Brott T et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 1989;220: 864-870

14.2. Puntaje de escala de Rankin modificada (emR) ⁴³

Modified Rankin Scale

0 = No symptoms at all

1 = No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities

2 = Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance

3 = Moderate disability requiring some help, but able to walk without assistance

4 = Moderate severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance

5 = Severe disability; bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention

Van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19, 604–607.

14.3. Criteria propuestos por el grupo de trabajo internacional de EVC Criptogenico /ESUS₂

Panel 2: Criteria for diagnosis of embolic stroke of undetermined source*

- Stroke detected by CT or MRI that is not lacunar†
- Absence of extracranial or intracranial atherosclerosis causing $\geq 50\%$ luminal stenosis in arteries supplying the area of ischaemia
- No major-risk cardioembolic source of embolism‡
- No other specific cause of stroke identified (eg, arteritis, dissection, migraine/vasospasm, drug misuse)

*Requires minimum diagnostic assessment (panel 3). †Lacunar defined as a subcortical infarct smaller than or equal to 1.5 cm (≤ 2.0 cm on MRI diffusion images) in largest dimension, including on MRI diffusion-weighted images, and in the distribution of the small, penetrating cerebral arteries; visualisation by CT usually needs delayed imaging greater than 24–48 h after stroke onset. ‡Permanent or paroxysmal atrial fibrillation, sustained atrial flutter, intracardiac thrombus, prosthetic cardiac valve, atrial myxoma or other cardiac tumours, mitral stenosis, recent (< 4 weeks) myocardial infarction, left ventricular ejection fraction less than 30%, valvular vegetations, or infective endocarditis.

Panel 3: Proposed diagnostic assessment for embolic stroke of undetermined source*

- BrainCTorMRI
- 12-leadECG
- Precordialechocardiography
- Cardiac monitoring for ≥ 24 h with automated rhythm detection†
- Imaging of both the extracranial and intracranial arteries supplying the area of brain ischaemia (catheter, MR, or CT angiography, or cervical duplex plus transcranial doppler ultrasonography)

*Imaging of the proximal aortic arch is not needed; special blood tests for prothrombotic states only if the patient has a personal or family history of unusual thrombosis or associated systematic signs or disorder. †Cardiac telemetry is not sufficient.

Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014 Apr;13(4):429-38.

14.4. Definición Bloqueo Interauricular 25

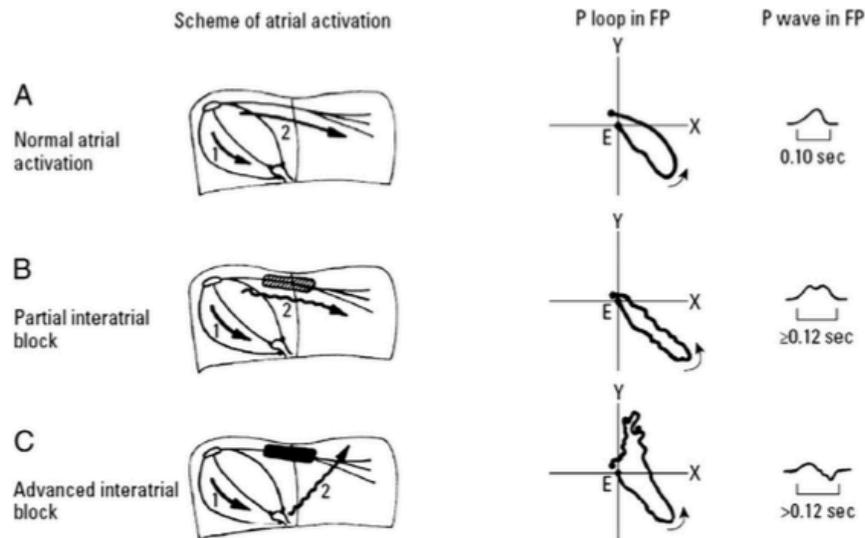


Fig. 1. Diagram of atrial conduction under normal circumstances (A), first-degree interatrial block (B), and third-degree interatrial block with left atrial retrograde activation.

- Bloqueo parcial o de primer grado: Prolongación de la onda *p* igual o mayor a 120 ms en el electrocardiograma de superficie.
- Bloque transitorio o de segundo grado: Prolongación transitoria de la onda *p* igual o mayor a 120 ms en el electrocardiograma de superficie, conducción aberrante atrial.
- Bloqueo avanzado o de tercer grado: Prolongación de la onda *p* igual o mayor a 120 ms, con morfología bifásica consistente en fase negativa con duración igual o mayor a 40 ms, en DII, DIII, AVF y V1 del electrocardiograma de superficie.

Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol* 2012;45:445- 51.