



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA**

**MANUEL VELASCO SUAREZ**

**COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA Y ESTRUCTURA MULTIMÉRICA DEL  
FACTOR DE VON WILLEBRAND EN PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL CRIPTOGÉNICO Y EN  
PACIENTES CON INFARTO CEREBRAL SECUNDARIO A FIBRILACIÓN AURICULAR.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA**

**DAVID UBALDO RAMÍREZ ESQUIVEL**

**TUTOR DE TESIS**

**ANGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA**



Ciudad de México, Octubre 2021



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.



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIROGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. SONIA ILIANA MEJIA PEREZ

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO ZERMEÑO POHLS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA

ANGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA

TUTOR DE TESIS

## ÍNDICE DE CONTENIDO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. RESUMEN .....</b>                     | <b>2</b>  |
| <b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>                | <b>4</b>  |
| <b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>  | <b>16</b> |
| <b>4. HIPÓTESIS.....</b>                    | <b>17</b> |
| <b>5. OBJETIVOS .....</b>                   | <b>18</b> |
| <b>6. JUSTIFICACIÓN .....</b>               | <b>19</b> |
| <b>7. METODOLOGÍA.....</b>                  | <b>20</b> |
| <b>8. RESULTADOS.....</b>                   | <b>34</b> |
| <b>9. DISCUSIÓN .....</b>                   | <b>41</b> |
| <b>10. CONCLUSIÓN.....</b>                  | <b>45</b> |
| <b>11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b> | <b>46</b> |

## 1. RESUMEN

**Introducción.** La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un problema de salud pública mundial, representa la segunda causa de muerte y la primera de discapacidad adquirida. El infarto cerebral (IC) es el tipo más frecuente de EVC y hasta en una tercera parte de los pacientes no se encuentra una etiología atribuible (criptogénico). Mientras que la fibrilación auricular (FA) es la principal causa de los infartos cerebrales de origen cardioembólico, y generalmente se asocian a una mayor severidad, altas tasas de recurrencia y de morbimortalidad. La importancia de buscar intencionalmente FA paroxística en pacientes con infarto cerebral criptogénico es debido a que la prevención de nuevos eventos en los pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico es con el uso de anticoagulantes, mientras que en aquellos de origen no cardioembólico es con antiagregantes plaquetarios.

El factor de von Willebrand (FvW) es un biomarcador de disfunción endotelial que favorece un estado procoagulante en proporción a sus niveles plasmáticos y a su composición multimérica. Se ha demostrado que sus niveles plasmáticos y la composición multimérica por complejos de alto peso molecular se encuentran elevados en los pacientes con fibrilación auricular.

**Hipótesis.** Las concentraciones plasmáticas y la presencia de complejos de alto peso molecular del FvW en pacientes con IC criptogénico serían semejantes a la de los pacientes con infarto cerebral secundario a fibrilación auricular no valvular (FANV).

**Objetivo.** Evaluar la diferencia en las concentraciones plasmáticas y la estructura molecular del FvW en pacientes con IC criptogénico y en pacientes con infarto cerebral secundario a FANV.

**Metodología.** Estudio descriptivo, observacional, analítico y retrospectivo, de pacientes con IC secundario a FANV y pacientes con IC criptogénico atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en tres años consecutivos. Se determinó la concentración plasmática y la composición

multimérica del FvW, y se correlacionaron con variables clínicas y bioquímicas en cada grupo.

**Resultados.** Los pacientes con IC criptogénico tuvieron una menor edad, prevalencia de sobrepeso u obesidad, puntuación en las escalas de riesgo de IC por embolismo (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc) y concentraciones plasmáticas de HDL con respecto a los pacientes con IC secundario a FANV. Las concentraciones plasmáticas de FvW fueron mayores en los pacientes con FANV, mientras que los pacientes con IC criptogénico tuvieron mayores cantidades de multímeros de alto peso molecular del FvW. Los factores independientes asociados a mayores concentraciones plasmáticas de FvW fueron los niveles plasmáticos de triglicéridos y el tabaquismo en ambos grupos, además de edad en los pacientes con FANV.

**Conclusión.** Los niveles plasmáticos y la conformación multimérica del FvW podrían ser un marcador bioquímico que ayudaría a determinar cuáles pacientes con infarto cerebral criptogénico son candidatos para tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de recurrencia y de morbimortalidad de origen vascular.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES GENERALES

#### 2.1.1 Definición de Enfermedad Vascul ar Cerebral e Infarto Cerebral

En 1970 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió a la enfermedad vascular cerebral (EVC) como un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes a alteración neurológica focal, y a veces global, que persisten más de 24 horas o conducen a la muerte sin otra causa aparente que un origen vascular<sup>1</sup>. Sin embargo, actualmente esta definición emitida por las OMS es obsoleta ya que con los avances tecnológicos en los métodos de imagen cerebral, la inclusión del criterio de 24 horas para un infarto cerebral es errónea porque el daño permanente al tejido cerebral puede ocurrir mucho tiempo antes. Debido a ello, en el año 2013 el Consenso de expertos de la Asociación Americana del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés de *American Heart Association*) y de la Asociación Americana de EVC (ASA, por sus siglas en inglés de *American Stroke Association*) propusieron la definición para cada tipo de enfermedad vascular cerebral y definen infarto del sistema nervioso central (SNC) como muerte celular en el cerebro, médula espinal o en la retina atribuible a isquemia con uno de los siguientes criterios: 1) evidencia objetiva de lesión isquémica focal en cerebro, médula espinal o en la retina en una distribución vascular definida en estudios patológicos, de imagen u otro tipo; o 2) evidencia clínica de lesión isquémica focal en cerebro, médula espinal o en la retina, con base en síntomas que persisten  $\geq 24$  horas o hasta la muerte, y exclusión de otras etiologías<sup>2</sup> (tabla 1).

**Tabla 1. Definición de la enfermedad vascular cerebral y sus tipos**

| <b>Tipo de EVC</b>                               | <b>Definición</b>  |
|--|--|
| <b>EVC isquémica</b>                             | Un episodio de disfunción neurológica causada por un infarto focal en el cerebro, médula espinal o en la retina.   |
| <b>Infarto silente del SNC</b>                   | Evidencia neuropatológica o por imagen de infarto del SNC, sin historia de disfunción neurológica aguda atribuible a la lesión.  |
| <b>Hemorragia intracerebral</b>                  | Una colección focal de sangre en el parénquima cerebral o en el sistema ventricular que no es causada por traumatismo.<br>(Nota: la hemorragia intracerebral incluye las hemorragias parenquimatosas después de un infarto del SNC tipos I y II)   |
| <b>EVC causada por hemorragia intracerebral</b>  | Rápido desarrollo de signos clínicos de disfunción neurológica atribuible a una colección focal de sangre en el parénquima cerebral o en el sistema ventricular que no es causada por traumatismo.   |
| <b>Hemorragia cerebral silente</b>               | Una colección focal y crónica de productos hemáticos en el parénquima cerebral, en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular, documentada en estudios de neuroimagen o neuropatológicos que no fue causada por traumatismo y sin historia de disfunción neurológica focal atribuible a la lesión. |
| <b>Hemorragia subaracnoidea</b>                  | Sangrado dentro del espacio subaracnoideo cerebral o espinal   |
| <b>EVC causada por hemorragia subaracnoidea</b>  | Rápido desarrollo de signos clínicos de disfunción neurológica y/o cefalea por el sangrado en el espacio subaracnoideo, que no fue causado por traumatismo.  |
| <b>EVC causada por trombosis venosa cerebral</b> | Infarto o hemorragia del cerebro, médula espinal o de la retina causadas por trombosis de una estructura venosa cerebral. Síntomas o signos causados por edema reversible sin infarto o hemorragia no se califican como EVC.   |
| <b>EVC, sin otra especificación</b>              | Un episodio de disfunción neurológica aguda presuntamente causada por isquemia o hemorragia que persisten $\geq 24$ horas o hasta la muerte, pero sin suficiente evidencia para ser clasificado en uno de los anteriores.  |

### **2.1.2 Epidemiología del Infarto Cerebral**

La EVC es un grave problema de salud pública y una gran carga socioeconómica en todo el mundo, pero principalmente en países industrializados por el envejecimiento poblacional. Es la segunda causa de muerte y de las primeras causas de discapacidad en el mundo<sup>3</sup>. En países occidentales, la enfermedad vascular cerebral ocasiona el gasto del 3-4% de los costos en salud<sup>4</sup>.

En México, la incidencia anual de hospitalizaciones por cualquier tipo de EVC en personas mayores de 25 años es de 143 por 100, 000 personas, con 61.5% de los casos de tipo isquémico y 20.7% de tipo hemorrágico según el estudio BASID (de sus siglas en inglés *The Brain Attack Surveillance in Durango Study*)<sup>5</sup>. En el estudio RENAMEVASC (Registro Nacional Mexicano de Enfermedad Vascular Cerebral), un estudio multicéntrico con 2000 pacientes, 1, 037 (51.9%) fueron infarto cerebral<sup>6</sup>.



### 2.1.3 Clasificación del Infarto Cerebral

Los infartos cerebrales se pueden clasificar usando diferentes características clínicas o etiológicas. La clasificación del *Oxfordshire Community Stroke Project* se basa en síndromes neurovasculares que permiten estimar la extensión de la lesión, su mecanismo etiopatogénico más probable, su pronóstico y posible intervención terapéutica<sup>7</sup>:

1. Infarto completo de la circulación anterior (*TACI, total anterior cerebral infarct*): es la combinación de alteración de las funciones corticales (afasia, discalculia, alteración visuoespacial), hemianopsia homónima y déficit motor o sensitivo que afecte al menos dos áreas de las siguientes: cara, extremidad superior y extremidad inferior. Si existe disminución del nivel de consciencia, se considera que están afectadas las funciones cerebrales corticales y el campo visual. Estos infartos representan aproximadamente el 17%, su etiología más frecuente es debido a embolia y el pronóstico es malo debido a su asociación a una elevada mortalidad en la fase aguda.
2. Infarto parcial de la circulación anterior (*PACI, partial anterior circulation infarct*): se caracteriza por la combinación de dos de las tres características del TACI. Es el tipo más frecuente y se presenta hasta en un 34% de los casos y se atribuye a embolia o trombosis. Se considera de buen pronóstico en fase aguda, pero se ha asociado a un alto porcentaje de recurrencia (17%).
3. Infarto lacunar (*LACI, lacunar infarct*): se definen por un síndrome clínico típico como un déficit motor o sensitivo puro, hemiparesia-ataxia, o disartria-mano torpe. Representan el 24% de los infartos cerebrales y su causa es debido a la lipohialinosis de las arterias de pequeño calibre. Generalmente tienen buen pronóstico, sin embargo se asocia a deterioro cognitivo, alteración de la marcha, del equilibrio y del control de esfínteres en personas mayores.

4. Infarto de la circulación posterior (*POCI, posterior circulation infarct*): se manifiesta como un déficit neurológico focal que incluye manifestaciones alternas con parálisis pisi lateral de nervios del cráneo con déficit motor y/o sensitivo en hemicuerpo contralateral; con déficit motor o sensitivo bilateral, alteración de los movimientos oculares conjugados, disfunción cerebelosa, o una alteración aislada del campo visual. Constituyen el 24% de los infartos cerebrales y se asocian a un buen pronóstico en fase aguda pero con una alta incidencia de recurrencia (20%) y suelen deberse a trombosis arterial.

Otra forma de clasificar los infartos cerebrales es en base a su etiología. La clasificación TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) ha definido los infartos cerebrales por embolismo cardíaco, oclusión de pequeño vaso, aterosclerosis de grandes arterias y los de causa indeterminada que se subdividen tres tipos: 1) los que tienen abordaje diagnóstico incompleto; 2) los que tienen más de una potencial causa; y 3) los que no se ha encontrado la causa a pesar de un estudio diagnóstico completo<sup>8</sup>. Dos clasificaciones más recientemente desarrolladas, la CCS (*Causative Classification of Stroke*) y ASCOD (*Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac pathology, Other causes, Dissection*), se basan en la posible coexistencia de múltiples factores de riesgo que incrementan la dificultad para determinar la causa del infarto cerebral misma que se hará en base al grado de probabilidad de todos los potenciales mecanismos etiológicos. Los tres sistemas de clasificación han definido las enfermedades cardíacas con mayor riesgo de embolismo y, por lo tanto, las causas más frecuentes de embolismo cerebral de origen cardíaco: portador de prótesis valvular mecánica, fibrilación auricular, flutter auricular sostenido, trombo en cavidades cardíacas izquierdas, infarto agudo al miocardio menor a cuatro semanas de evolución, miocardiopatía dilatada, endocarditis infecciosa o vegetaciones valvulares, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <30%, acinesia regional del ventrículo izquierdo, mixoma auricular, cardiopatía reumática y foramen oval permeable con trombo *in situ*<sup>9,10</sup>.

La embolia cerebral de origen cardiaco representa hasta 15-20% de todos los infartos cerebrales. Sin embargo, su importancia radica en que se asocian a infartos de mayor severidad que por otras etiología y que su incidencia no se ha modificado en los últimos años gracias al adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus) debido a su asociación a la fibrilación auricular<sup>11,12</sup>.

#### **2.1.4 Fibrilación Auricular e Infarto Cerebral**

La fibrilación auricular es una taquiarritmia supraventricular con activación eléctrica incoordinada de la aurícula que ocasiona contracciones auriculares inefectivas y se manifiesta electrocardiográficamente por irregularidad en el intervalo P-R, ausencia de ondas P y activación auricular irregular<sup>13</sup>. Es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en adultos en todo el mundo con una prevalencia de 2-4% en la población general y un incremento con la edad del 0.5 a los 40-50 años hasta del 5-15% a los 80 años de edad. Se estima que existen 33 millones de personas con fibrilación en todo el mundo y dichas cifras se incrementarán con el envejecimiento poblacional<sup>11,14-17</sup>. En México se ha estimado que la FA representa hasta el 60.7% de las arritmias<sup>18</sup>. Clínicamente se puede distinguir la FA asintomática o silente y la sintomática, y ésta última se divide en hemodinámicamente estable o inestable. La forma asintomática representa hasta el 50-87% de los casos y se ha asociado a un peor pronóstico<sup>19-21</sup>. Cualquiera de las formas clínicas se asocian a un incremento en la mortalidad, infarto cerebral, deterioro cognitivo vascular, insuficiencia cardíaca, depresión, hospitalizaciones frecuentes y alteración en la calidad de vida<sup>13</sup>. Otra forma de clasificarla es en base con la presentación, duración y terminación espontánea de los episodios de FA, y se distinguen cinco patrones (tabla 2); dividirla en FA valvular y no valvular en base a su asociación o no a estenosis mitral moderada-severa y a prótesis valvular mecánica<sup>13</sup>.

**Tabla 2. Clasificación de la Fibrilación Auricular**

| <b>Patrón de FA</b>                  | <b>Definición</b>   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Diagnosticada por primera vez</b> | FA no diagnosticada previamente, independientemente de su duración o la presencia y severidad de los síntomas relacionados a la misma.                                      |
| <b>Paroxística</b>                   | FA que se autolimita o se resuelve con intervención en los primeros 7 días de su inicio.  |
| <b>Persistente</b>                   | FA que se sostiene de forma continua por más de 7 días, incluyendo episodios que terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica después de los 7 días de su inicio.   |
| <b>Persistente de larga duración</b> | FA continua de >12 meses de duración cuando se decide adoptar estrategia de control del ritmo   |
| <b>Permanente</b>                    | FA asumida por el paciente y el médico, y no se adoptan intervenciones para control del ritmo cardíaco. Si se aplican medidas, pasa a ser FA persistente de larga duración. |

Los IC cardioembólicos asociados a FA usualmente son de mayor severidad, son altamente recurrentes y asociados a una alta tasa de mortalidad y discapacidad permanente<sup>11,12,22</sup>. El riesgo de infarto cerebral por cardioembolismo secundario a fibrilación auricular se puede calcular dependiendo de las comorbilidades existentes en cada paciente para lo que se han diseñado escalas de riesgo embólico, siendo la más utilizada CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*Congestive hear failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, Stroke, Vascular disease, Age 65-74 years, Sex category*) (tabla 4). Dicha escala estratifica a los pacientes con fibrilación en alto riesgo de eventos tromboembólicos (puntuaje ≥2) y bajo riesgo (puntuaje <2)<sup>23</sup>, y es de gran utilidad a la hora de tomar la decisión de iniciar o no tratamiento preventivo con anticoagulación, misma decisión que tendrá que ser tomada en base al equilibrio entre la reducción del riesgo de IC, el riesgo de hemorragia intracerebral atribuible al tratamiento con anticoagulación y a la calidad de vida de cada uno de los pacientes. Para dicho proceso de pensamiento, las guías actuales recomiendan realizarlo en tres pasos: 1) identificar a pacientes de bajo riesgo que no necesitan terapia anticoagulante; 2) ofrecer tratamiento preventivo a aquellos pacientes con ≥1 factor de riesgo no relacionado a la categoría de sexo; 3) escoger entre nuevos anticoagulantes orales (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) o antagonistas de vitamina K; dependiendo de las características propias de cada

paciente y siempre tomando en cuenta el riesgo de hemorragia calculado por la escala HAS-BLED (tabla 5)<sup>24,25</sup>.

**Tabla 3. Puntuación CHA2DS2-VASc y Riesgo de eventos tromboembólicos.**

|                         |   |   | <b>Puntuación</b> | <b>Tasa eventos tromboembólicos en 1 año</b> |
|-------------------------|---|---|-------------------|--|
| C                       | Insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo moderada-severa ( <i>Congestive heart failure</i> )        | 1 |                   |  |
| H                       | Hipertensión arterial o en tratamiento antihipertensivo ( <i>Hypertension</i> )   | 1 | 0                 | 0%   |
|                         |   |   | 1                 | 0.6%   |
| A                       | Edad ≥75 años ( <i>Age</i> )  | 2 |                   |  |
| D                       | Diabetes mellitus o tratamiento con hipoglucemiantes o insulina   | 1 | 2                 | 1.6%   |
| S                       | Enfermedad vascular cerebral, ataque isquémico transitorio, tromboembolia ( <i>Stroke</i> )                                       | 2 | 3                 | 3.9%   |
| V                       | Enfermedad vascular: infarto agudo al miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica ( <i>Vascular disease</i> ) | 1 | 4                 | 1.9%   |
| A                       | Edad 65-74 años ( <i>Age</i> )  | 1 | 5                 | 3.2%   |
| Sc                      | Sexo femenino ( <i>Sex category</i> )   | 1 | 6                 | 3.6%   |
| Total (máximo 9 puntos) |   |   | 7                 | 8.0%   |
|                         |   |   | 8                 | 11.1%  |
|                         |   |   | 9                 | 100%   |

**Tabla 4. Escala HAS-BLED y riesgo de sangrado**

|                |   |   | <b>Puntuación</b> | <b>Riesgo de sangrado mayor (sangrado por 100 pacientes/año)</b> |
|----------------|---|---|-------------------|--|
| H              | Hipertensión arterial descontrolada<br>-TAS >160 mmHg   | 1 |                   |  |
| A              | Función renal y/o hepática alteradas ( <i>Abnormal renal and/or hepatic function</i> ):<br>-Diálisis, receptor de trasplante renal, creatinina >2.26 mg/dl, cirrosis, bilirrubina >2 veces el límite superior normal, AST/ALT/ALP >3 veces el límite superior normal. | 1 | 0                 | 0.9 (1.13)%  |
|                |   |   | 1                 | 3.4 (1.02)%  |
|                |   |   | 2                 | 4.1 (1.88)%  |
| S              | Enfermedad vascular cerebral isquémica o hemorrágica ( <i>Stroke</i> )  | 1 | 3                 | 5.8 (3.72)%  |
| B              | Historia o predisposición a sangrado ( <i>Bleeding history or predisposition</i> ): Hemorragia mayor previa, anemia o trombocitopenia severas   | 1 | 4                 | 8.9 (8.7)%   |
|                |   |   | 5                 | 9.1 (12.5)%  |
| L              | Labilidad de INR (sólo pacientes que reciben antagonistas de vitamina K): Tiempo en rango terapéutico <60%  | 1 |                   |  |
| E              | Adultos mayores ( <i>Elderly</i> ):<br>-Edad >65 años o adultos frágiles  | 1 |                   |  |
| D              | Fármacos o consumo excesivo alcohol ( <i>Drugs or excessive alcohol drinking</i> ): Uso concomitante de antiagregantes plaquetarios o AINE; consumo excesivo de alcohol por semana que el médico considera puede impactar en la salud o riesgo de sangrado.           | 1 |                   |  |
| Puntaje Máximo |   | 9 |                   |  |

AINE= antiinflamatorios no esteroideos; ALP= fosfatasa alcalina; ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; TAS= tensión arterial sistólica

La terapia con anticoagulación en los pacientes con FA ha sido la única asociada con reducción del riesgo de IC. El tratamiento de los pacientes con FA con antagonistas de la vitamina K reduce el riesgo de IC en un 64% y de muerte en un 26% cuando se comparó con placebo<sup>26</sup>, mientras que los nuevos anticoagulantes orales demostraron no inferioridad comparados con warfarina, con una reducción significativa del 19% en riesgo de EVC o embolismo sistémico, reducción del 51% de riesgo de hemorragia intracerebral, el mismo porcentaje de reducción de riesgo de IC que con warfarina y reducción significativa del 10% de todas las causas de muerte<sup>27</sup>.

### **2.1.5 Infarto Criptogénico e Infarto Embólico de Origen No Determinado**

Se les llama infartos criptogénicos o de origen indeterminado a aquellos en los que no cumplen criterios para establecer un subtipo etiológico<sup>8,9</sup>. Aproximadamente hasta una tercera parte de los infartos cerebrales se clasifican como criptogénicos después de una evaluación estandarizada en búsqueda de la etiología<sup>28</sup>. Se le conoce como infarto embólico de origen no determinado (ESUS, *Embolic Stroke of Undetermined Source*) a aquellos que poseen características clínicas y por neuroimagen sugestivos de origen embólico pero que en el abordaje etiológico con un ecocardiograma transtorácico, monitorización continua del ritmo cardíaco por 24 horas, estudio de imagen de arterias del cuello e intracraneales con exclusión de otras posibles causas<sup>29</sup> (tabla 2). Las potenciales causas de los ESUS son el embolismo arteria-arteria por la ruptura de placas vulnerables no estenóticas (<50%) en arterias de gran calibre y la fibrilación auricular paroxística que no es posible identificar en los estudios del ritmo cardíaco de 24 horas ni en la etapa aguda del infarto cerebral<sup>30,31</sup>.

**Tabla 5. Criterios diagnósticos de Infarto embólico de origen no determinado (ESUS)**

|  |
|--|
| 1. Infarto cerebral no lacunar detectado por tomografía o resonancia magnética. †  |
| 2. Ausencia de aterosclerosis extra o intracraneal causando estenosis luminal $\geq 50\%$ en las arterias que irrigan el área isquémica. |
| 3. Ausencia de fuente cardioembólica de alto riesgo‡   |
| 4. No se identificó otra causa específica de infarto cerebral  |

† Lacunar definido como un infarto subcortical menor o igual a 1.5 cm ( $\leq 2.0$  cm en las imágenes de difusión de MRI) en la dimensión más grande, incluso en imágenes de MRI ponderadas por difusión, y en la distribución de las arterias cerebrales pequeñas y penetrantes; la visualización por TC usualmente requiere imágenes tardías mayores de 24-48 h después del inicio del accidente cerebrovascular. ‡ Fibrilación auricular permanente o paroxística, flutter auricular sostenido, trombo intracardiaco, válvula cardíaca protésica, mixoma auricular u otros tumores cardíacos, estenosis mitral, infarto de miocardio reciente (<4 semanas), fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 30%, vegetaciones valvulares o endocarditis infecciosa.

Los pacientes con infarto criptogénico y los pacientes con ESUS tienen mayor riesgo de recurrencia a 10 años en comparación con los que cursaron con un IC no cardioembólico (32 vs 27%,  $p 0.91$ )<sup>32</sup>. En el *Athens Stroke Registry*, se encontró una recurrencia de infarto cerebral similar en pacientes con ESUS (29%) y pacientes con infarto cardioembólico (26%), y ambos fueron significativamente mayores que los IC no cardioembólicos<sup>33</sup>.

La identificación de una potencial fuente cardioembólica tiene gran importancia en la toma de decisiones terapéuticas ya que de estar presentes el tratamiento para la prevención de nuevos eventos es la anticoagulación oral, de lo contrario la indicación es el uso de antiagregantes plaquetarios<sup>34</sup>. En el estudio CRYSTAL-AF, la detección de FA en pacientes con IC criptogénico por medio de registro intracavitario por dispositivos cardíacos implantables durante 12 meses incrementó a 12.4% comparado con 1.4% en pacientes con electrocardiograma convencional<sup>35</sup>. De igual forma, en el estudio EMBRANCE, pacientes sin antecedente de FA y que sufrieron un infarto cerebral o un ataque isquémico transitorio 6 meses antes, se sometieron a monitorización cardíaca no invasiva durante 30 días y se detectó FA de más de 30 segundos de duración en 16.1% comparado con 3.2% de quienes se realizó monitorización convencional durante 24 horas, con un número necesario a

estudiar de 8 para detectar un nuevo caso de FA<sup>36</sup>. Siempre ante un paciente con infarto criptogénico o ESUS se tendrá que tener la consideración de realizar una búsqueda exhaustiva de una potencial fuente cardioembólica.

### **2.1.6 Cardiopatía atrial y otros factores de riesgo de cardioembolismo**

Recientemente se ha definido a la cardiopatía atrial (CA) como cualquier cambio estructural, arquitectural, contráctil o electrofisiológico que afecte a la aurícula con el potencial de producir manifestaciones clínicas relevantes, de las que el infarto cerebral por embolismo cardíaco y la insuficiencia cardíaca son las más importantes. Así mismo, se clasificado en trece subtipos etiológicos (amiloidosis atrial, distrofia muscular, insuficiencia cardíaca congestiva, apnea obstructiva del sueño, remodelamiento inducido por fibrilación auricular, inducida por drogas, miocarditis, relacionada a la edad, hipertensiva, asociada a obesidad, diabetes mellitus y la relacionada a enfermedad valvular cardíaca) y cuatro clases histopatológicas: I) primariamente dependiente de cardiomiocitos; II) primariamente dependiente de fibroblastos; III) dependiente de cardiomiocitos y fibroblastos; y IV) relacionada con depósitos distintos a colágeno<sup>37</sup>. Las consecuencia de la CA son la disfunción mecánica y/o eléctrica de la aurícula izquierda y el desarrollo de un estado procoagulante, mismos que tienen un rol fundamental en las complicaciones derivadas de la misma, como el desarrollo de IC por cardioembolismo y la progresión a FA. El nuevo término de cardiopatía atrial reconoce la existencia de otros factores independientes para el riesgo de embolismo cardíaco que potencialmente se pueden identificar antes del desarrollo de fibrilación auricular y sus consecuencias embólicas<sup>38</sup>. Se han descrito algunas características clínicas de los pacientes con FA que aumentan la probabilidad de IC y que pueden estar presentes desde antes del desarrollo de la arritmia y que pueden contribuir a la progresión de la misma, como la enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, hiperlipidemia, tabaquismo, cáncer y apnea obstructiva del sueño<sup>39</sup>. Así mismo, se han identificado marcadores bioquímicos que podrían estar asociados y/o contribuir al estado protrombótico y a sus complicaciones, como los niveles séricos de



troponinas, péptido natriurético, cistatina C, interleucina 6, dímero D y del factor de von Willebrand<sup>30,41</sup>. La importancia de la identificación de pacientes con CA radica en la identificación de pacientes con alto riesgo de cardioembolismo y que potencialmente se puedan beneficiar del inicio de tratamiento anticoagulante para la prevención primaria o secundaria de su principal consecuencia embólica, el infarto cerebral.

### **2.1.7 Factor de von Willebrand**

El factor de Von Willebrand (FvW) es una glucoproteína plasmática de alto peso molecular (270 kD) que es sintetizada y almacenada en megacariocitos y células endoteliales. La proteína madura se encuentra formada por 2051 aminoácidos y forma dímeros a través de puentes disulfuro en las porciones carboxi-terminales y posteriormente forma multímeros de diferentes tamaños a través de puentes disulfuro en las porciones amino-terminales de cada dímero. Los multímeros del FvW se almacenan principalmente en el endotelio formando los cuerpos de Weibel Palade y son liberados a la circulación sanguínea y al espacio subendotelial por la acción de diversos productos de la coagulación, como el calcio, la trombina, la fibrina, el activador tisular del plasminógeno, la plasmina; y de otras sustancias endógenas, como la adrenalina, la vasopresina, la bradisinina, la interleucina-1. En su estructura molecular, contiene sitios de unión para la colágena fibrilar tipo I, III y VI de la pared vascular, así como para las glucoproteínas (Gp) Ib y GpIIb/IIIa de la membrana plaquetaria. En condiciones fisiológicas, el FvW se encuentra circulando en el plasma unido con el factor VIII de la coagulación, evitando la degradación de éste por enzimas proteolíticas. Cuando hay una lesión de la pared vascular con exposición de las proteínas subendoteliales hacia la luz vascular, el FvW se une a las moléculas de colágeno de la pared vascular y sufre cambios conformacionales en su estructura molecular exponiendo los sitios de unión a GpIb de las plaquetas para iniciar su adherencia, y a GpIIb/IIIa para la activación y agregación plaquetarias. Así mismo, después del cambio conformacional del FvW, se libera el factor VIII en el sitio de la lesión favoreciendo la actividad del complejo X-asa para

la formación del coágulo de fibrina. De esta forma el FvW participa tanto en la hemostasia primaria, adherencia, activación agregación plaquetaria; como en la secundaria, favoreciendo la actividad del complejo X-asa<sup>42-45</sup>.

El FvW es un marcador de disfunción endotelial<sup>46,47</sup>, inflamación y de trombosis<sup>48</sup>. En diferentes estudios se ha relacionado a mayor riesgo de eventos vasculares, como el infarto cerebral y el infarto agudo al miocardio<sup>49-51</sup>, así como a mortalidad de causa cardiovascular<sup>52</sup>; mientras que niveles elevados de multímeros ultra grandes del FvW se asocian a mayor capacidad protrombótica<sup>53,54</sup>.

### **Factor de von Willebrand y Fibrilación Auricular**

Estudios previos han demostrado que los niveles séricos de FvW se encuentran elevados en pacientes FA al compararlos con sujetos control<sup>55,56</sup> y que el grado de incremento tiene una correlación con una mayor puntuación en escalas de riesgo embólico (CHADS<sub>2</sub>, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y Framingham)<sup>57-61</sup>, mayor grosor íntima/media de arteria carótida<sup>58</sup>, cambios micro y macroestructurales de la aurícula izquierda<sup>62</sup>, disfunción mecánica auricular<sup>63</sup>, y un mayor riesgo de IC<sup>64-66</sup>. Los pacientes con FA no valvular (FANV) pueden tener los niveles plasmáticos de FvW elevados hasta por más de 12 meses después del diagnóstico de la arritmia, sin tener relación a si la FA es paroxística, persistente o permanente<sup>67,68</sup>; además de que aquellos pacientes con FA que se someten a cardioversión se mantienen con niveles elevados del FvW a pesar de encontrarse en ritmo sinusal<sup>69</sup>. En un estudio se encontró que los pacientes con insuficiencia cardíaca y FA tienen niveles plasmáticos mayormente elevados que los pacientes con insuficiencia cardíaca sin FA<sup>70</sup>. Mientras que en pacientes con FANV que sufrieron IC no se encontraron cambios significativos en las concentraciones plasmáticas del FvW en mediciones dentro de las primeras 48 horas tras el IC y a los 7, 21 y 90 días<sup>71</sup>.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente y una de las principales causas de IC, ambas condiciones altamente prevalentes en adultos mayores y se incrementa la incidencia a mayor edad, por lo que se espera que, con la inversión de las pirámides poblacionales, pueda ser una de las principales causas de morbimortalidad en la población adulta.

Por otro lado, los IC criptogénicos representan hasta 40% de todos los IC y la FA paroxística no detectada puede ser la causante hasta del 30%. La importancia de la detección de FA en los pacientes con IC criptogénico tiene implicaciones terapéuticas de gran importancia ya que en ausencia de la misma y de otros estados procoagulantes causantes de IC, los pacientes son tratados con antiagregantes plaquetarios, mismos que no tienen un papel en la prevención de cardioembolismo en los pacientes con FA. Sin embargo, aún con la búsqueda intensiva de fibrilación auricular con protocolos de monitorización del ritmo cardíaco de forma prolongada la detección de FA sigue siendo baja.

Con el advenimiento del concepto de cardiopatía atrial, se ha considerado la FA como un estadio final de la misma y que se acompaña de disfunción endotelial y un estado protrombótico antes del desarrollo de la arritmia, provocando cambios morfológicos y electrofisiológicos de la aurícula izquierda debido a múltiples procesos degenerativos y metabólicos.

Siendo el FvW un biomarcador de daño endotelial y que se encuentra elevado en pacientes con FA con y sin antecedente de infarto cerebral, sus niveles séricos podrían ser de ayuda para identificar a los pacientes con IC criptogénico con alto riesgo tromboembólico y que potencialmente se puedan beneficiar de tratamiento anticoagulante. Por otro lado, la presencia de multímeros inusualmente largos del FvW se ha asociado a un mayor estado protrombótico, pero actualmente no contamos con evidencia suficiente para su utilización como marcador protrombótico en la práctica clínica.

## **4. HIPÓTESIS**

### 4.1 Hipótesis nula

Las concentraciones plasmáticas y la distribución multimérica por peso molecular del factor de von Willebrand en los pacientes con infarto cerebral secundario a fibrilación auricular no valvular son diferentes a las de los pacientes con infarto cerebral criptogénico.

### 4.2 Hipótesis Alternativa

No hay diferencia en las concentraciones plasmáticas ni en la distribución multimérica por peso molecular del factor de von Willebrand entre los pacientes con infarto cerebral secundario a fibrilación auricular no valvular y los pacientes con infarto cerebral criptogénico.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Primario

- Evaluar la diferencia en las concentraciones plasmáticas y la estructura molecular del FvW en pacientes con infarto cerebral criptogénico y en pacientes con infarto cerebral secundario a fibrilación auricular no valvular.

### 5.2 Secundarios

- Determinar las concentraciones plasmáticas de FvW en los grupos de estudio.
- Analizar la estructura multimérica del FvW en ambos grupos de estudio.
- Analizar la correlación de las concentraciones plasmáticas y composición multimérica del FvW con las otras variables clínicas y bioquímicas de cada grupo.
- Comparar la concentración plasmática y composición multimérica de FvW en pacientes con y sin tratamiento anticoagulante.
- Correlacionar la concentración plasmática y composición multimérica de FvW con riesgo tromboembólico en IC.

## 6. JUSTIFICACIÓN

Actualmente la EVC es un grave problema de salud pública, ya que representa la segunda causa de muerte a nivel mundial, la primera causa de discapacidad adquirida en el adulto y la segunda causa de demencia, lo que representa también una pesada carga socioeconómica. El infarto cerebral es el tipo más frecuente de EVC, y hasta en el 25% de los casos son de etiología desconocida, de los cuales hasta una tercera parte se encuentra FA paroxística en el seguimiento. Sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo de recurrencia del IC si no se instauro tratamiento anticoagulante como medida preventiva.

El propósito de analizar los sistemas biológicos implicados en la patogenia del estado protrombótico presente en los pacientes con FA permitirá encontrar biomarcadores útiles para la identificación temprana de pacientes alto riesgo de cardioembolismo y, por lo tanto, de infarto cerebral.

El factor de von Willebrand es un biomarcador de disfunción endotelial que favorece la activación del sistema de la coagulación, confiriendo un estado procoagulante en relación proporcional a sus niveles plasmáticos y a su composición multimérica. Por lo tanto, el análisis de los niveles plasmáticos y la estructura multimérica del FvW en los pacientes con IC criptogénico y en pacientes con IC secundario a FANV permitira la detección oportuna de pacientes con infarto cerebral de etiología no determinada que tengan un alto riesgo de presentar cardioembolismo y recurrencia del IC, y poder instaurar un tratamiento anticoagulante para su prevención.

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo, transversal
- El presente estudio con registro No. 120/18 cuenta con aprobación por parte del Comité de Investigación (Oficio No DIC/622/18) y con aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (Oficio No CEI186/18).

### 7.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

#### 7.2.1 Criterios de inclusión

- Género indistinto.
- Edad  $\geq$  18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular no valvular documentada mediante un electrocardiograma (EKG) de 12 derivaciones o monitorización hospitalaria o ambulatoria de 24 h (Holter) sin tratamiento anticoagulante.
- Paciente con IC secundario a FA, con o sin tratamiento anticoagulante.
- Paciente con IC criptogénico.
- Pacientes que deseen participar en el estudio y hayan firmado la carta de consentimiento informado.

#### 7.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con fibrilación auricular secundaria a valvulopatía.
- Pacientes con estado inflamatorio agudo o crónico.
- Pacientes con enfermedades autoinmunes.
- Pacientes con hipertiroidismo.
- Pacientes con cardiopatía reumática.
- Pacientes con enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular  $<60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> SC) o alteraciones en la función hepática (TGO o TGP  $>2$

veces su valor normal de referencia, hiperbilirrubinemia >1.5 sobre su valor normal, plaquetopenia <100 000/mm<sup>3</sup>, anemia con Hb <9 g/dl).

### 7.2.3 Criterios de eliminación

- Pacientes cuyas muestras sanguíneas resulten lipémicas o hemolizadas.

## 7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

### 7.3.1 Población

Pacientes con infarto cerebral documentados por clínica y estudio de neuroimagen que acudieron al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez en el periodo comprendido de Septiembre 2018 a Junio 2021

Se integraron dos grupos de estudio:

1. Grupo de pacientes con IC secundario a FANV
2. Grupo de pacientes con IC criptogénico

### 7.3.2 Muestra

#### 7.3.2.1 Cálculo de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó para población finita con la fórmula:

$$n = \frac{K (\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Donde:

n= número de sujetos necesarios por grupo

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2 = 7.9$$

$\sigma_1$ = Desviación estándar del grupo IC secundario a FANV = 20.2

$\sigma_2$ = Desviación estándar del grupo IC no cardioembólico = 23

$\mu_1$ = Media del grupo IC secundario a FANV = 168 UI/mL



$\mu_1$  = Media del grupo IC no cardioembólico = 154 UI/mL

Sustitución:

$$n = \frac{(7.9) (20.22 + 232)}{(168 - 154)^2}$$

n=37 pacientes

### 7.3.2.2 Obtención de la muestra

- Se invitó a participar a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión antes descritos.
- Todos los participantes firmaron consentimiento informado previo a la obtención de la muestra.
- Una vez firmado el consentimiento informado, se obtuvo información sobre: uso previo de fármacos anticoagulantes (acenocumarina, inhibidores de trombina, inhibidores del factor Xa) o antiagregantes (aspirina, clopidogrel, otros); enfermedades concomitantes como hipertensión arterial, Diabetes mellitus u obesidad (que se determinará de acuerdo al IMC); presencia o ausencia de hemorragias en los últimos 3 meses; valoración antropométrica (peso y talla) y signos vitales: presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR).
- Las muestras de sangre total fueron obtenidas en ayuno de mínimo 4 horas.
- Se realizó recolección de sangre periférica mediante venopunción de antebrazo con sistema vacutainer de recolección al vacío, obteniendo 3ml en un tubo con anticoagulante EDTA (morado), un tubo con citrato (azul) con 3 ml de sangre y dos tubos secos (rojo) con 3 ml de sangre cada uno.
- Un tubo seco y el tubo de EDTA fueron llevados al laboratorio del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” para

realizar determinación de Biometría Hemática Completa, Grupo sanguíneo, Química Sanguínea de 4 elementos y Perfil de Lípidos.

- Esperamos 10 minutos entre la toma de la muestra y la centrifugación de la misma para evitar hemólisis.
- El otro tubo seco y el tubo de citrato se centrifugaron a 3,500 rpm durante 15 min para obtener suero y plasma respectivamente.
- Las muestras de suero y plasma fueron separadas y almacenadas en aproximadamente 6-8 crioviales de polipropileno de 150µL cada uno y se conservaron a -80°C dentro de la primera hora de tomada la muestra y fueron resguardados hasta el momento de su análisis en el Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular, División de Estudios de Posgrado, en la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez". UMSNH.
- En el Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular, División de Estudios de Posgrado. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez". UMSNH, se realizó la determinación de la concentración plasmática de FvW por técnica de ELISA y el análisis de la composición multimérica del FvW mediante Western blot.
- Las alícuotas de suero y plasma fueron almacenadas por 6 meses, para estudios futuros en el Laboratorio de Hemostasia Vascular de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, custodiado por la D.C. Martha Eva Viveros Sandoval.

#### 7.3.2.2.1 TÉCNICAS DE ELISA

##### 7.3.2.2.1.1 FACTOR DE VON WILLEBRAND

- Preparar soluciones y reconstituir los estándares.
- Diluir plasma 1:100.
- Añadir 100µL de estándares y/o muestras diluidas en los pozos, cubrir e incubar 1 hora a temperatura ambiente.
- Lavar 4 veces con buffer de lavado.

- Agregar 20 $\mu$ L de anticuerpo de detección en 2 ml de diluyente (FvW 1:100) y colocar 100 $\mu$ L por pozo.
- Incubar a temperatura ambiente 1 hora.
- Lavar 4 veces con buffer de lavado.
- Colocar 100 $\mu$  de sustrato en cada pozo.
- Incubar a temperatura ambiente por 20 min (hasta coloración azul).
- Detener la reacción enzimática agregando 50 $\mu$ L de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5M (hasta coloración amarilla).
- Leer a 450 nm.

#### 7.3.2.2.1.2 WESTERN BLOT

- Realizar electroforesis vertical discontinua en geles de agarosa concentración 1-1.8% utilizando muestras pre-tratadas con urea.
- Realizar corrimiento a 10 mA por gel (aproximadamente 22 mA, 40-50 Volts) hasta que el frente de corrimiento llegue al final del gel, el tiempo aproximado puede ser desde 16-20 horas.
- Realizar transferencia en semi-seco a membranas de PVDF a 18V durante 1 hora.
- Realizar bloqueo de sitios inespecificos con solución TBS-T 0.15M – albúmina durante 30 minutos en agitación.
- Realizar inmunodetección con anticuerpos primarios (1:2000) y secundario (1:4000).
- Detectar patrones de bandeo mediante quimioluminiscencia: bandas de alto peso molecular (APM), de peso molecular intermedio (PMI) y de bajo peso molecular (BPM).

## 7.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

### 7.4.1 Variables dependientes

| Variable   | Definición Conceptual   | Definición Operacional                              | Tipo                           | Escala de Medición |
|--|---|---|--------------------------------|--------------------|
| Paciente con IC y FANV                                 | Paciente con isquemia cerebral focal resultante de la interrupción del flujo sanguíneo regional a causa de la oclusión de una determinada arteria por mecanismos tromboembólicos o hemodinámicos, con diagnóstico previo o reciente de FANV | Datos clínicos y confirmación por valoración médica | Cualitativa Nominal Dicotómica | Presente/Ausente   |
| Paciente con IC sin enfermedad cardioembólica conocida | Paciente con isquemia cerebral focal resultante de la interrupción del flujo sanguíneo regional a causa de la oclusión de una determinada arteria sin una causa determinada.  | Datos clínicos y confirmación por valoración médica | Cualitativa Nominal Dicotómica | Presente/Ausente   |

#### 7.4.2 Variables Independientes

| Variable                         | Definición Conceptual   | Definición Operacional  | Tipo                           | Escala de Medición          |
|----------------------------------|---|---|--------------------------------|-----------------------------|
| Factor de von Willebrand         | Glicoproteína multimérica implicada en la fisiología de la hemostasia, sintetizada en células endoteliales y plaquetas. El 80% del FvW circulante total es derivado del endotelio.                | Biomarcador de disfunción endotelial  | Cuantitativa Continua          | UI/dl                       |
| Distribución multimérica del FvW | El Factor de von Willebrand circula en el plasma en series de multímeros que van de 800 a 20,000 KDa, el potencial trombogénico de esta proteína es directamente proporcional al tamaño de estos. | Estructura conformacional del FvW   | Cualitativa Ordinal            | Bajo-intermedio y alto peso |
| Edad                             | Tiempo de vida desde el nacimiento del individuo hasta el día de su inclusión al estudio.   | Tiempo de vida desde el nacimiento del individuo hasta el día de su inclusión al estudio. | Cuantitativa Discreta          | Años cumplidos              |
| Género                           | Condición que distingue de ser hombre o mujer   | Sexo biológico del sujeto   | Cualitativa Nominal Dicotómica | Masculino Femenino          |

|                                |   |  |                                |                                 |
|--------------------------------|---|--|--------------------------------|---------------------------------|
| Índice de masa corporal (IMC)  | Medida que asocia el peso de un individuo con su talla.   | Clasifica a los individuos en peso normal, sobrepeso u obesidad  | Cualitativa Ordinal            | Normal<br>Sobrepeso<br>Obesidad |
| Diabetes Mellitus (DM)         | Grupo de alteraciones metabólicas que se caracterizan por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción o en la acción de la insulina. | Factor de riesgo cardiovascular y de IC en la FA   | Cualitativa Nominal Dicotómica | Presente/Ausente                |
| Hipertensión Arterial (HTA)    | Incremento anormal y persistente de la presión arterial.  | Factor de riesgo cardiovascular y de IC en la FA   | Cualitativa Nominal Dicotómica | Presente/Ausente                |
| Obesidad                       | Estado patológico que se caracteriza por acumulación excesiva y general de grasa en el cuerpo   | Factor de riesgo cardiovascular y de IC en la FA   | Cualitativa Nominal Dicotómica | Presente/Ausente                |
| Hemorragia                     | Extravasación de sangre a causa de una lesión directa o indirecta de un vaso sanguíneo  | Alteraciones hemostáticas  | Cualitativa Nominal Dicotómica | Presente/Ausente                |
| Tratamiento Anticoagulante     | Fármacos que impiden la coagulación de la sangre.   | Uso de acenocumarina, warfarina, rivaroxabán, apixabán o dabigatrán.                                       | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No                           |
| Tratamiento con Estatinas      | Fármacos utilizados para el tratamiento de la hipercolesterolemia.  | Uso de pravastatina, atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, pitavastatina. | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No                           |
| Insuficiencia Caríaca          | Síndrome cardíaco caracterizado por la disminución de la capacidad contráctil del corazón y definida por una fracción de expulsión menor a 40%      | Factor de riesgo cardiovascular y de infarto cerebral  | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No                           |
| Enfermedad arterial periférica | Conjunto de síndromes caracterizados por la obstrucción arterial progresiva de origen aterosclerótica que condiciona                                | Factor de riesgo cardiovascular y de infarto cerebral  | Cualitativa Nominal Dicotómica | Si/No                           |

|   |   |   |                       |                              |
|---|---|---|-----------------------|------------------------------|
|   | insuficiencia del flujo sanguíneo a las extremidades.   |   |                       |                              |
| CHADS2  | Instrumento para estimar el riesgo de sufrir un infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular.                                      | Marcador de Riesgo de Infarto Cerebral  | Cualitativa Ordinal   | 0-6                          |
| CHADS-VASc  | Instrumento para estimar el riesgo de sufrir un infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular.                                      | Marcador de Riesgo de Infarto Cerebral  | Cualitativa Ordinal   | 0-9                          |
| HAS-BLED  | Sistema de evaluación que mide el riesgo de padecer una hemorragia mayor por el uso de tratamiento anticoagulante.                            | Marcador de Riesgo de Hemorragia Mayor  | Cualitativa Ordinal   | 0-9                          |
| Rankin Modificado                                     | Escala numérica utilizada para la cuantificación del grado de discapacidad funcional de un paciente con infarto cerebral                      | Marcador de Discapacidad Funcional      | Cualitativa Ordinal   | 0-6                          |
| Conteo de Leucocitos                                  | Número absoluto de células nucleadas presentes en la sangre y que son parte del sistema inmunológico.   | Biomarcador inmunológico e inflamatorio | Cuantitativa Continua | Células/ml x 10 <sup>3</sup> |
| Hemoglobina   | Hemoproteína presente en los eritrocitos encargada del transporte de oxígeno y bioxido de carbono hacia y desde los tejidos, respectivamente. | Biomarcador eritrocitario               | Cuantitativa Continua | g/dl                         |
| Hematocrito   | Porcentaje que ocupan los eritrocitos en la sangre.   | Biomarcador eritrocitario               | Cuantitativa Continua | Porcentaje                   |
| Volumen Corpuscular Medio (VCM)                       | Volumen promedio de los globulos rojos  | Biomarcador eritrocitario               | Cuantitativa Continua | fL                           |
| Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular (CMHC) | Medida de la concentración de hemoglobina en un volumen determinado de globulos rojos.  | Biomarcador eritrocitario               | Cuantitativa Continua | g/dl                         |
| Ancho de Distribución Eritrocitaria (ADE)             | Medida cuantitativa de la variabilidad del tamaño de los eritrocitos circulantes.   | Biomarcador eritrocitario               | Cuantitativa Continua | Porcentaje                   |

|                                 |  |                                       |                       |  |
|---------------------------------|--|---------------------------------------|-----------------------|--|
| Conteo Plaquetario              | Número de absoluto de células anucleadas de 1-2µm de tamaño generadas en la médula ósea por la fragmentación de los megacariocitos, y que son mediadoras de la coagulación e inflamación.                | Biomarcador hemostático               | Cuantitativa Discreta | Cantidad de plaquetas/µl                                     |
| Volumen plaquetario medio (VPM) | Valor que describe el tamaño medio de las plaquetas en la sangre.  | Biomarcador de activación plaquetaria | Cuantitativa Continua | fL   |
| Conteo de Neutrófilos           | Número absoluto de células polimorfonucleares y granulares presentes en la sangre, derivadas de la célula madre mieloide y producidas en la médula ósea.   | Células del sistema inmune innato     | Cuantitativa Continua | Células/ml x 10 <sup>3</sup>                                 |
| Conteo de Linfocitos            | Número absoluto de células mononucleares y agranulares presentes en la sangre, derivadas de la célula madre linfoide, producidas en la médula ósea y maduras en el timo y órganos linfoides secundarios. | Células del sistema inmune adaptativo | Cuantitativa Continua | Células/ml x 10 <sup>3</sup><br>Células/ml x 10 <sup>3</sup> |
| Glucosa                         | Glúcido monosacárido formado por seis carbonos, es un azúcar simple que el cuerpo humano utiliza como fuente principal de energía para las células.  | Marcador bioquímico                   | Cuantitativa Discreta | mg/dl  |
| Nitrógeno Ureico                | Sustancia orgánica resultante de la degradación de productos nitrogenados en el organismo, se excreta a través de la orina.  | Marcador bioquímico                   | Cuantitativa Discreta | mg/dl  |
| Creatinina                      | Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular del ser humano, se excreta por la orina.  | Marcador bioquímico                   | Cuantitativa Discreta | mg/dl  |
| Ácido Úrico                     | Resultado de la degradación de las purinas, excretado a través de la orina.  | Marcador bioquímico                   | Cuantitativa Continua | mg/dl  |
| Colesterol                      | Esterol que se encuentra en los tejidos corporales y el plasma sanguíneo del ser humano. Forma parte de las membranas  | Marcador bioquímico                   | Cuantitativa Continua | mg/dl  |

|               |  |                     |                       |       |
|---------------|--|---------------------|-----------------------|-------|
|               | celulares, lipoproteínas y hormonas; y es fuente de energía.   |                     |                       |       |
| Triglicéridos | Lípido formado por tres moléculas de ácidos grasos en combinación con una molécula de glicerol alcohol, constituyen la principal forma de almacenamiento de energía. | Marcador bioquímico | Cuantitativa Continua | mg/dl |
| LDL           | Lipoproteínas de baja densidad. Clase de lipoproteínas que facilitan el transporte del colesterol en la sangre hacia los tejidos.                                    | Marcador bioquímico | Cuantitativa Continua | mg/dl |
| HDL           | Lipoproteínas de alta densidad. Clase de lipoproteínas que facilitan el transporte del colesterol desde los tejidos hacia el hígado.                                 | Marcador bioquímico | Cuantitativa Continua | mg/dl |

#### 7.4.3 Procedimiento de recolección de las variables del estudio

- Fuentes de información: Expediente clínico, entrevista personalizada, aplicación de cuestionarios, estudios de laboratorio y gabinete.
- Métodos y Técnicas de recolección de la información: artículos indexados de investigación científica, libros y capítulos de libros reconocidos en el área.
- Plan de recuento y tabulación de la información: La información será codificada, capturada y analizada en una base de datos de SPSS.

#### 7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los datos obtenidos tanto de la historia clínica, parámetros de laboratorio, concentraciones plasmáticas y distribución multimérica del FvW fueron documentados en una base de datos para el análisis estadístico en el programa SPSS versión 22 y se presentan en tablas demográficas.
- Las variables categóricas se reportan con frecuencias y porcentajes.



- Las variables cuantitativas se reportan con media, desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos, según su distribución.
- Se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para identificar la distribución de los datos.
- Para las comparaciones entre los grupos, utilizamos las pruebas de Chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas; y las pruebas de T de Student o U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.
- Para analizar la correlación entre los diferentes parámetros de cada grupo, se utilizó la prueba r de Pearson para las variables cuantitativas y la prueba de rho de Spearman para las variables cualitativas.
- Se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar los factores independientes asociados a las concentraciones plasmáticas del FvW de ambos grupos.
- Se consideró significancia estadística el valor de  $p < 0.05$ .

## 7.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”; así como por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva” (SSM) y el Comité de Investigación y Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” de la UMSNH.

En el presente estudio se respetan las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, de acuerdo a este reglamento, este tipo de investigación está clasificada como investigación con riesgo mínimo.

El protocolo en ninguno de sus procedimientos atentará en contra de la integridad física y moral de los pacientes que decidan participar en él. Este protocolo respeta lo establecido en los artículos 13 y 14 de la Ley General de Salud en cuanto a los

Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, así como los principios éticos para la investigación médica en seres humanos numerados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica y los principios básicos del Código de Núremberg.

Todos los sujetos en este protocolo fueron debidamente informados sobre los riesgos y beneficios del estudio. Una vez aceptado su participación voluntaria, se firmó consentimiento informado por el paciente y familiar acompañante como lo establece en la definición de Carta de consentimiento informado en materia de investigación de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

## 7.7 ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Las muestras de sangre se recolectaron tubos tipo Vacutainer cerrados al vacío por personal médico sobre el procedimiento.

El manejo de muestras se realizará de acuerdo a la Ley General de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, Manual de Bioseguridad en el laboratorio OMS (2005), Bioseguridad en laboratorios biomédicos y microbiológicos 2009, (5ª Edición), Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC), Institutos Nacionales de Salud, Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA, Guía sobre reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas 2015-2016 de la OMS, NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

Las instalaciones de los laboratorios involucrados, los equipos y los dispositivos personales de protección se encuentran en estado satisfactorio de operación y fueron adecuados para llevar a cabo el trabajo propuesto.

Los involucrados en el proyecto, incluyendo a los estudiantes que participen en el mismo, recibieron la capacitación necesaria para trabajar con el material señalado anteriormente. Se mantuvieron las condiciones adecuadas de instalaciones, equipo y personal durante el desarrollo del proyecto.

## 7.8 CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Aporte Financiero: este protocolo no requirió presupuesto específico.

Recursos con los que se cuenta:

### 1) Recursos humanos:

- QFB. Laura García Quezada. Estudiante de Maestría en Ciencias de la Salud. Se encargó de entrevistar a los pacientes reclutados, llenado de cuestionarios y hojas de datos, y obtención de muestras biológicas en la ciudad de Morelia, México. Participó en la realización de análisis bioquímicos.
- DC. Martha Eva Viveros Sandoval. Doctora en Ciencias. Llevó a cabo la supervisión de la redacción del proyecto de investigación, coordinación de este, estandarización, supervisión y coordinación de análisis bioquímicos, análisis de los resultados, correlación de los mismos con parámetros clínicos y supervisión de la redacción de tesis. Tiene una amplia experiencia en investigación sobre plaquetas, inflamación, hemostasia, trombosis, patologías cardiovasculares e investigación clínica.
- DC. Petra Yescas Gómez. Doctora en Ciencias. Llevó a cabo la estandarización, supervisión y coordinación de análisis bioquímicos y almacenamiento de muestras de pacientes reclutados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

### 2) Recursos físicos y materiales:

- Equipo de oficina: Computadora, software para análisis estadístico (SPSS), software paquetería office, impresora láser, Insumos de papelería (hojas, lápices, cartuchos para impresoras, etc.).
- Equipo de laboratorio: Espectrofotómetro de placa para ELISA, reactivos para ELISA (Kits comerciales), ultra congelador, equipo general de laboratorio (báscula analítica, medidor de pH, centrífuga), reactivos para Western Blot, anticuerpos primario (anticuerpo de conejo anti-FvW humano Dako Denmark) y secundario (conjugado de cabra anti-IgG de conejo, IgG-

HRP peroxidasa Dako Denmark) para inmunolocalización, cámara para electroforesis vertical (Bio-rad mini-PROTEAN®), equipo de transferencia en semi-seco (Bio-rad Trans-Blot SD Semi-Dry Transfer cell).

Recursos Solicitados: No aplica.

- El Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez" cuenta con el equipo, reactivos e instalaciones necesarios para montar la técnica especializada en el análisis estructural del FvW (Western blot), así como las condiciones necesarias para realizar la determinación de concentraciones plasmáticas mediante Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).
- El proceso de reclutamiento de pacientes para la obtención de muestras se realizó en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" (SSM) de Morelia, Michoacán y en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN), Ciudad de México.
- El almacenamiento de las muestras obtenidas de los pacientes reclutados en el INNN fueron almacenadas en el laboratorio a cargo de la Dra. Petra Yscas y posteriormente serán trasladadas al Laboratorio de Hemostasia y Biología Vascular de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez" de la UMSNH con técnica de triple embalaje para conservar la ultracongelación de las mismas.

Análisis del costo por paciente: Ninguno.

## 8. RESULTADOS

### 8.1 Características Clínicas y Demográficas (tabla 6)

Logramos reclutar 30 pacientes con IC secundario a FANV y 29 con IC criptogénico, con una distribución homogénea de género en ambos grupos. La edad promedio de los pacientes con IC criptogénico fue significativamente menor que en los pacientes con FANV ( $69.5 \pm 13.5$  vs  $51.3 \pm 20.6$ ,  $p < 0.001$ ), siendo 16 (55%) catalogados como infarto en paciente joven (edad igual o menor a 50 años). La mayoría de los pacientes de ambos grupos se reclutaron en la fase crónica del IC.

En cuanto a los antecedentes médicos, en ambos grupos el sobrepeso y la obesidad tuvieron una prevalencia elevada, siendo de 80% en los pacientes con IC secundario a FANV y 51% en los pacientes con IC criptogénico ( $p = 0.013$ ). En el antecedente de tabaquismo o consumo de alcohol de riesgo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. La prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus fue de 43 y 30%, respectivamente, en los pacientes con FANV y de 41 y 13% en los pacientes con infarto criptogénico. El antecedente de cardiopatía isquémica sólo estuvo presente en un paciente y la enfermedad arterial periférica en dos pacientes con FANV, no hubo pacientes con insuficiencia cardíaca. Cuatro pacientes en cada grupo tenían antecedente de dislipidemia, y 83% de cada grupo estaban en tratamiento con estatinas. Al momento de la toma de la muestra sanguínea, sólo un paciente con IC criptogénico estaba en tratamiento anticoagulante con apixabán, mientras que en el grupo de IC secundario a FANV, 22 pacientes estaban en tratamiento anticoagulante, siete con acenocumarina, cuatro con rivaroxabán, ocho con apixabán y tres con dabigatrán.

En la escala de riesgo de infarto cerebral por embolismo CHADS<sub>2</sub>, calculado previo al IC, no se encontró diferencia entre ambos grupos en la puntuación ni al estratificarlo por riesgos. Por otro lado, los pacientes con infarto cerebral secundario a FANV tuvieron una mayor puntuación en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ( $p = 0.011$ ), sin encontrar diferencias al estratificarlos por riesgo. De igual manera, en el cálculo de riesgo de sangrado por anticoagulación, los pacientes con FANV tuvieron una mayor puntuación ( $p < 0.001$ ), y una mayor proporción de los pacientes se clasificaron

como riesgo moderado-alto de presentar sangrado mayor con respecto a los pacientes con IC criptogénico ( $p$  0.006).

En las características ecocardiográficas de la aurícula izquierda, seis pacientes con FANV y siete pacientes con IC criptogénico presentaron dilatación auricular.

## 8.2 Características Bioquímicas (tabla 7)

En el análisis de los parámetros de la biometría hemática, encontramos que los pacientes con IC criptogénico tuvieron un mayor conteo de leucocitos totales, un menor volumen corpuscular medio y una mayor conteo de neutrófilos en comparación de los pacientes con IC secundario a FANV ( $p$  <0.001, 0.039 y 0.043, respectivamente). No encontramos diferencias significativas en los niveles de hemoglobina, hematocrito, concentración media de hemoglobina corpuscular, ancho de distribución eritrocitario, conteo de plaquetas, volumen plaquetario medio y conteo de linfocitos.

Con respecto a la química sanguínea, sólo encontramos que los pacientes con IC criptogénico tienen concentraciones plasmáticas menores de HDL con respecto a los pacientes con FANV ( $p$  0.003), sin encontrar diferencias en los demás parámetros del perfil de lípidos, ni en las pruebas de función renal o niveles de ácido úrico.

**Tabla 6. Características clínicas y demográficas de los pacientes con IC secundario a FANV y de los pacientes con IC Criptogénico.**

| Variable  | IC secundario a FANV (n= 30) | IC Criptogénico (n= 29) | Significancia (p) |
|---|------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Mujeres   | 17 (56.7)                    | 15 (51.7)               | 0.703             |
| Edad  | 69.5 ± 13.5                  | 51.3 ± 20.6             | <b>&lt;0.001</b>  |
| IC en paciente Joven                                    | 3 (10)                       | 16 (55.2)               | <b>&lt;0.001</b>  |
| Temporalidad del IC                                     |                              |                         |                   |
| -Agudo (1-14 días)                                      | 1 (3.3)                      | 2 (6.9)                 | 0.612             |
| -Subagudo (15-31 días)                                  | 3 (10)                       | 1 (3.4)                 | 0.612             |
| -Crónico (1 mes – 2 años)                               | 26 (86.7)                    | 26 (89.7)               | 1.000             |
| Antecedentes:   |                              |                         |                   |
| -IMC  | 28.9 (27.1-30.6)             | 28 (23.5-29.4)          | 0.091             |
| Sobrepeso u Obesidad (>25)                              | 21 (79.9)                    | 11 (41.3)               | <b>0.013</b>      |
| -Tabaquismo   | 5 (16.6)                     | 8 (27.6)                | 0.360             |
| -Alcohol*   | 2 (6.7)                      | 1 (3.4)                 | 1.000             |
| -Hipertensión Arterial                                  | 13 (43.3)                    | 12 (41.4)               | 0.240             |
| -Diabetes Mellitus                                      | 9 (30)                       | 4 (13.8)                | 0.209             |
| -Cardiopatía Isquémica                                  | 1 (3.3)                      | 0                       | 1.000             |
| -Insuficiencia cardíaca (FEVI <40%)                     | 0                            | 0                       | -                 |
| -Enf. Arterial periférica                               | 2 (6.7)                      | 0                       | 0.492             |
| -Dislipidemia   | 4 (13.3)                     | 4 (13.8)                | 1.000             |
| -Uso de Estatinas                                       | 25 (83.3)                    | 24 (82.8)               | 1.000             |
| -Uso de ACO   | 22 (73.3)                    | 1 (3.4)                 | <b>&lt;0.001</b>  |
| Acenocumarina   | 7 (23.3)                     | 0                       |                   |
| Rivaroxabán   | 4 (13.3)                     | 0                       |                   |
| Apixabán  | 8 (26.7)                     | 1 (3.4)                 |                   |
| Dabigatrán  | 3 (10)                       | 0                       |                   |
| <u>Escalas de Riesgo Pre-IC:</u>                        |                              |                         |                   |
| -CHADS2   | 1 (0-2)                      | 1 (0-2)                 | 0.181             |
| Riesgo Bajo (0)   | 8 (10)                       | 13 (44.8)               | 0.179             |
| Riesgo Intermedio-alto (≥1)                             | 22 (73.3)                    | 16 (55.2)               | 0.179             |
| -CHA2DS2-VASc   | 3 (1-4)                      | 2 (1-3)                 | <b>0.011</b>      |
| Riesgo Bajo (0)   | 5 (16.7)                     | 4 (13.8)                | 1.000             |
| Riesgo bajo-Intermedio (1)                              | 2 (6.7)                      | 7 (24.1)                | 0.146             |
| Riesgo intermedio-alto (≥2)                             | 23 (76.7)                    | 18 (62.1)               | 0.223             |
| <u>Escala de Riesgo de Sangrado:</u>                    |                              |                         |                   |
| -HAS-BLED   | 2.5 (2-3)                    | 1 (1-2)                 | <b>&lt;0.001</b>  |
| Riesgo Bajo (0-1)                                       | 6 (20)                       | 17 (58.6)               | <b>0.006</b>      |
| Riesgo Moderado-Alto (>1)                               | 24 (80)                      | 12 (41.4)               | <b>0.006</b>      |
| Dilatación de AI (>34 cm <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> ) | 6 (20)                       | 7 (24.1)                | 0.193             |
| Escala de Modificada de Rankin                          | 2 (1-3)                      | 1 (0-2)                 | <b>0.046</b>      |
| -Independientes (0-2)                                   | 21 (70)                      | 23 (79.3)               | 0.412             |
| -Dependientes (3-5)                                     | 9 (30)                       | 6 (20.7)                | 0.412             |

\*Consumo de riesgo de bebidas alcohólicas, definido consumo ≥40 g/día o >21 unidades de bebida estándar en hombres y ≥25 g/día o ≥14 unidades de bebida estándar en mujeres\*\*.

\*\*Unidades de bebida estándar: 330 (12 oz) ml de cerveza al 5%, 140 ml (8-9 oz) de vino al 12%, 90 ml de vinos fortificados al 18%, 70 ml (5 oz) de licor o aperitivo al 25%, 40 ml (1.5 oz) de bebidas espirituosas al 40%.

**Tabla 7. Características bioquímicas de los pacientes con IC secundario a FANV y de los pacientes con IC Criptogénico.**

| Variable  | IC secundario a FANV (n= 30) | IC Criptogénico (n= 29) | Significancia (p) |
|---|------------------------------|-------------------------|-------------------|
| <b>Biometría Hemática:</b>                      |                              |                         |                   |
| -Leucocitos totales (cel/ml x 10 <sup>3</sup> ) | 6.5 ± 1.6                    | 7.7 ± 2.9               | <b>&lt;0.001</b>  |
| -Hemoglobina (g/dl)                             | 14.8 (14.2-16.1)             | 15.6 (14.4-16.3)        | 0.346             |
| -Hematocrito (%)                                | 45.6 ± 4.4                   | 46.4 ± 5.4              | 0.576             |
| -Volumen Corpuscular Medio (ft)                 | 92.5 (89.6-94.4)             | 89.1 (84.3-92.8)        | <b>0.039</b>      |
| -CMHC (mg/dl)                                   | 33.2 ± 0.8                   | 33.3 ± 2                | 0.850             |
| -ADE (%)  | 13.3 (12.9-14.3)             | 13.7 (12.9-14.7)        | 0.467             |
| -Plaquetas (cél/ml * 10 <sup>3</sup> )          | 227.7 ± 53                   | 251.3 ± 66.3            | 0.190             |
| -Volumen Plaquetario Medio (ft)                 | 10.9 ± 1                     | 10.7 ± 1.1              | 0.558             |
| -Neutrófilos (cél/ml * 10 <sup>3</sup> )        | 3.8 ± 1.2                    | 5.0 ± 2.5               | <b>0.043</b>      |
| -Linfocitos (cél/ml * 10 <sup>3</sup> )         | 2.0 ± 0.8                    | 2.0 ± 0.5               | 0.936             |
| <b>Química Sanguínea:</b>                       |                              |                         |                   |
| -Colesterol Total (mg/dl)                       | 157 ± 53.9                   | 141.8 ± 30.7            | 0.232             |
| -LDL (mg/dl)                                    | 82.9 ± 35.4                  | 81.4 ± 26.5             | 0.888             |
| -HDL (mg/dl)                                    | 47.5 (46-58.8)               | 41.6 (37-48.4)          | <b>0.003</b>      |
| -Triglicéridos (mg/dl)                          | 105.8 (94.3-132.9)           | 121.8 (75.6-174.1)      | 0.772             |
| -Glucosa (mg/dl)                                | 98 (88-116.5)                | 95.5 (86.8-102.5)       | 0.204             |
| -Creatinina (mg/dl)                             | 0.9 (0.7-1.0)                | 0.8 (0.7-0.9)           | 0.168             |
| -Nitrógeno uréico (mg/dl)                       | 16.5 (12-21.8)               | 12.6 (10.7-16.5)        | 0.051             |
| -Ácido úrico (mg/dl)                            | 5.5 ± 1.2                    | 4.1 ± 1.8               | 0.120             |
| Múltimeros del FvW                              | 115.6 (89.5-123.3)           | 75.6 (59.8-112.5)       | <b>0.003</b>      |
| -Alto Peso Molecular                            | 4 (13.3)                     | 14 (48.3)               | <b>0.005</b>      |

Con respecto al análisis del factor de von Willebrand, encontramos que el grupo de IC secundario a FANV tuvo una significativa elevación de los niveles plasmáticos con respecto a los pacientes con IC criptogénico (figura 1), sin embargo, los pacientes con IC criptogénico tuvieron una mayor proporción de múltimeros de alto peso molecular (figura 2).



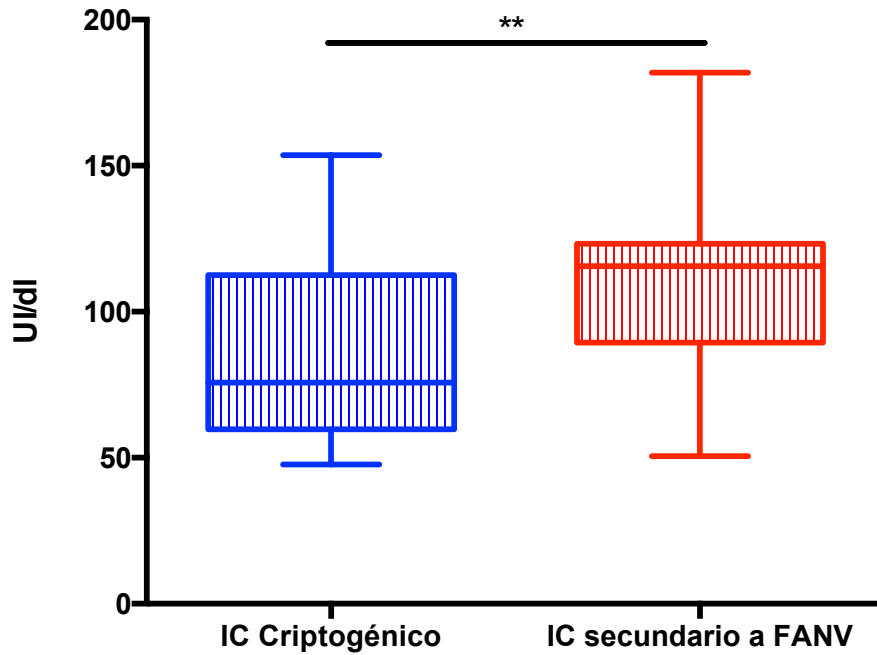


Figura 1. Comparación de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand (FvW) en los pacientes con IC criptogénico y en los pacientes con IC secundario a FANV. \*\*p 0.003

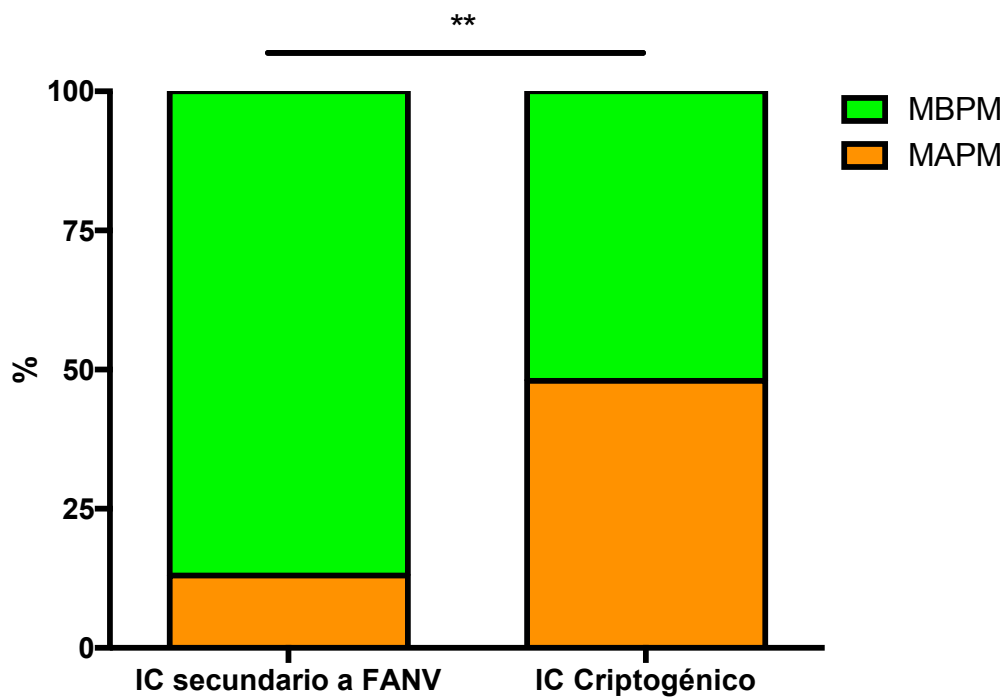


Figura 2. Comparación del porcentaje de pacientes con multímeros de bajo peso molecular (MBPM) y multímeros de alto peso molecular (MAPM) en los grupos de estudio. \*\*p 0.005

### 8.3 Correlación de los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand y las demás variables.

En el análisis univariable, encontramos que los niveles plasmáticos del FvW en el grupo de IC criptogénico tuvieron una correlación positiva significativa con la edad, el antecedente de tabaquismo e hipertensión arterial, la puntuación en las escalas de riesgo del cardioembolismo (CHADS2 y CHA2DS2-VASc), y una correlación negativa con el conteo plaquetario. Mientras que en el grupo de IC secundario a FANV, sólo encontramos una correlación positiva significativa con el nivel de triglicéridos (tabla 8). En ambos grupos se encontró una relación negativa de los niveles plasmáticos del FvW con la presencia de multímeros de alto peso molecular.

**Tabla 8. Análisis univariable de la correlación entre los niveles plasmáticos del Factor de von Willebrand y las demás variables clínicas y bioquímicas de los grupos de estudio.**

| Variable                         | IC secundario a FANV |              | IC Criptogénico |              |
|----------------------------------|----------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                                  | r                    | p            | r               | p            |
| Edad                             | -0.135               | 0.486        | <b>0.427</b>    | <b>0.033</b> |
| IC en paciente joven             |                      |              |                 |              |
| Plaquetas                        | -0.110               | 0.617        | <b>-0.479</b>   | <b>0.038</b> |
| Volumen Plaquetario Medio        | -0.179               | 0.426        | 0.388           | 0.111        |
| Triglicéridos                    | <b>0.543</b>         | <b>0.006</b> | 0.344           | 0.138        |
| Hipertensión Arterial            | 0.166                | 0.390        | <b>0.514</b>    | <b>0.009</b> |
| Diabetes Mellitus                |                      |              | 0.045           | 0.829        |
| Tabaquismo                       | -0.133               | 0.499        | <b>0.468</b>    | <b>0.018</b> |
| Dislipidemia                     | -0.173               | 0.368        | <b>0.424</b>    | <b>0.035</b> |
| CHADS2                           | -0.161               | 0.404        | <b>0.406</b>    | <b>0.044</b> |
| CHA2DS2-VASc                     | -0.125               | 0.518        | <b>0.396</b>    | <b>0.050</b> |
| Colesterol Total                 | 0.219                | 0.294        | 0.134           | 0.573        |
| LDL                              | -0.203               | 0.505        | -0.019          | 0.355        |
| HDL                              | -0.166               | 0.589        | -0.213          | 0,382        |
| Tratamiento con ACO              | 0.060                | 0.757        | 0.075           | 0.727        |
| MAPM del FvW                     | <b>-0.828</b>        | <b>0.042</b> | <b>-0.548</b>   | <b>0.005</b> |
| Dilatación de Aurícula Izquierda | -0.420               | 0.105        | -0.323          | 0.396        |

En el análisis multivariado por regresión lineal múltiple ( $R^2= 0.808$ ,  $p=0.003$  en modelo del grupo con FANV y  $R^2= 0.840$ ,  $p= 0.066$  en modelo del grupo con IC criptogénico), encontramos que el antecedente de tabaquismo ( $\beta= 0.68$ ,  $p= 0.03$ ) y los niveles de triglicéridos ( $\beta= 0.56$ ,  $p= 0.04$ ) son factores independientes asociados a mayores niveles plasmáticos de FvW en los pacientes con IC criptogénico,

mientras que en los pacientes con IC secundario a FANV la edad ( $\beta= 1.15$ ,  $p < 0.001$ ), infarto cerebral en paciente joven ( $\beta= -0.49$ ,  $p= 0.04$ ), el antecedente de tabaquismo ( $\beta= 0.64$ ,  $p= 0.008$ ) y la puntuación en la escala CHADS2 ( $\beta= -1.151$ ,  $p= 0.004$ ), fueron los factores determinantes de las concentraciones plasmáticas del FvW (tabla 9).

**Tabla 9. Análisis multivariable por regresión lineal múltiple de los niveles plasmáticos del factor de von Willebrand con las variables clínicas y bioquímicas de los grupos de estudio.**

| Variable              | IC secundario a FANV |        |         |        |                  | IC Criptogénico |        |         |        |              |
|-----------------------|----------------------|--------|---------|--------|------------------|-----------------|--------|---------|--------|--------------|
|                       | $b_i$                | ET     | $\beta$ | t      | p                | $b_i$           | ET     | $\beta$ | t      | p            |
| Edad                  | 2.919                | 0.577  | 1.153   | 5.054  | <b>&lt;0.001</b> | -1.311          | 1.022  | -0.964  | -1.282 | 0.241        |
| IC en paciente joven  | -60.234              | 27.200 | -0.495  | -2.215 | <b>0.049</b>     | 15.512          | 38.214 | 0.273   | 0.406  | 0.697        |
| Hipertensión Arterial | 15.691               | 8.494  | 0.285   | 1.847  | 0.092            | 15.683          | 11.321 | 0.268   | 1.385  | 0.209        |
| Tabaquismo            | 42.562               | 13.101 | 0.644   | 3.249  | <b>0.008</b>     | 59.164          | 21.705 | 0.681   | 2.726  | <b>0.030</b> |
| Dislipidemia          | -2.839               | 13.414 | -0.038  | -0.212 | 0.836            | 32.948          | 23.534 | 0.277   | 1.400  | 0.204        |
| CHADS2                | -31.255              | 8.86   | -1.151  | -3.598 | <b>0.004</b>     | 5.967           | 11.259 | 0.183   | 0.530  | 0.613        |
| CHA2DS2-VASc          | 6.963                | 5.175  | 0.397   | 1.346  | 0.206            | 16.681          | 8.495  | 0.750   | 1.953  | 0.090        |
| Plaquetas             | -0.074               | 0.064  | -0.155  | -1.151 | 0.274            | 0.034           | 0.095  | 0.078   | 0.355  | 0.733        |
| Triglicéridos         | 0.115                | 0.070  | 0.232   | 1.639  | 0.129            | 0.200           | 0.082  | 0.566   | 2.444  | <b>0.044</b> |

## 9. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los pacientes con IC criptogénico tuvieron una edad menor, siendo más de la mitad de ellos catalogados como infarto cerebral en paciente joven (edad  $\leq 50$  años), y tuvieron una menor prevalencia de sobrepeso u obesidad con respecto a los pacientes con IC secundario a FANV, sin encontrar otra diferencia significativa en cuanto a la prevalencia de los factores de riesgo vascular en cada grupo, y que contrasta con lo reportado en la literatura. En un estudio Irlandés se encontró que los pacientes con infarto cerebral de origen cardioembólico tienen una edad mayor, mayor prevalencia de enfermedad coronaria y menor prevalencia de tabaquismo que a los demás grupos etiológicos<sup>72</sup>. Hallazgos similares se reportaron en un estudio multiétnico realizado en el sur de Londres<sup>73</sup>. Por otro lado, los estudios realizados en pacientes jóvenes son heterogéneos, en los que se reporta que los infartos criptogénicos representan 8-34.5% y los infartos de origen cardioembólico el 12.6-47%<sup>74-78</sup>.

Los hallazgos en la prevalencia de comorbilidades, se reflejan en la ausencia de una diferencia significativa en las puntuaciones con un riesgo intermedio a alto de embolismo, siendo que la mayoría de las variables tomadas en cuenta en estas escalas son comorbilidades que aumentan el riesgo vascular<sup>23</sup>.

En el análisis de las variables bioquímicas, encontramos que los pacientes con IC criptogénico tienen un conteo de leucocitos totales y de neutrófilos mayor que los pacientes con IC secundario a FANV, así como concentraciones menores de HDL. Es bien sabido que niveles mayores de neutrófilos en el conteo sanguíneo se asocian a un estado proinflamatorio que puede ser causa y consecuencia de múltiples enfermedades vasculares, y se ha asociado a pobres desenlaces y recurrencia del infarto cerebral<sup>79-82</sup>.

La relación entre los niveles plasmáticos de HDL y el infarto cerebral ya han sido descritos, teniendo una relación inversa entre ambos (niveles elevados de HDL disminuyen significativamente la incidencia de infarto cerebral, y viceversa)<sup>82-84</sup>. Mientras que en un estudio de casos y controles de pacientes con fibrilación auricular e infarto cerebral en China, se encontró en el análisis multivariado que una elevación de los niveles de triglicéridos y de HDL incrementan el riesgo de infarto

cerebral en estos pacientes (OR 1.05, 95% IC 1.00–1.02,  $p=0.032$ ; OR 1.03, 95% IC 1.00–1.05,  $p=0.025$ , respectivamente)<sup>86</sup>, y un estudio de pacientes con infarto cerebral que no padecen hipertensión ni diabetes mellitus se demostró que un conteo absoluto de leucocitos y menores niveles plasmáticos de HDL son factores de riesgo independientes para IC<sup>87</sup>. Estos resultados podrían estar en relación a lo encontrado en nuestro estudio. Por otro lado, el hallazgo de niveles plasmáticos de HDL por debajo de los niveles normales en el grupo de IC criptogénico se tendrían que tomar en consideración para una búsqueda exhaustiva de fibrilación auricular, ya que en varios estudios recientes se ha demostrado que podrían estar implicados en la fisiopatología de la FA basados en que diferencias cualitativas de la estructura bioquímica de las moléculas de HDL y niveles plasmáticos disminuidos podrían estar implicados en fenómenos proinflamatorios y de remodelamiento de la aurícula izquierda, aumentando el riesgo de la aparición de fibrilación auricular<sup>88-91</sup>.

La relación de los niveles plasmáticos y la actividad del factor de von Willebrand en el infarto cerebral ya ha sido establecida<sup>44,45</sup>. Así mismo, los niveles plasmáticos incrementados en pacientes que han sufrido un infarto cerebral es un factor independiente predictivo de severidad del infarto cerebral, peor desenlace funcional (escala de Rankin modificada  $\geq 3$  a 90 días), mortalidad y recurrencia del infarto cerebral, así como del desarrollo de resistencia funcional al uso de aspirina como antiagregante plaquetario<sup>92-97</sup>. La elevación de los niveles plasmáticos del FvW después del infarto cerebral se pueden mantener elevados hasta por 3 meses<sup>98-100</sup>. Así mismo, se ha encontrado que existe una correlación entre los niveles plasmáticos del FvW y un trombo rico en plaquetas con menores tasas de recanalización después del tratamiento trombolítico con activador del plasminógeno tisular recombinante (rT-PA)<sup>97</sup>.

Los pacientes con IC secundario a FANV tuvieron niveles plasmáticos de FvW significativamente mayores que los pacientes con IC criptogénico, y no tuvo relación con el consumo o no de anticoagulantes orales. Un estudio reciente demostró que los niveles plasmáticos del FvW de pacientes con fibrilación auricular que tuvieron un infarto cerebral son mayores que en aquellos que no lo han padecido, mientras que hubo un descenso en aquellos en tratamiento con acenocumarina<sup>101</sup>. En otro

estudio prospectivo de pacientes con FANV, seguidos por 5.4 años (2.3-9), se encontró que las concentraciones plasmáticas elevadas del FvW predecían el riesgo de infarto cerebral y muerte en los siguientes 5 años tras la hospitalización<sup>102</sup>. Se ha reportado un paciente de 35 años de edad con un cromosoma 12 en anillo y microduplicación de la región 12p13.3 con involucro del gen del factor de von Willebrand que presentó un IC criptogénico, al que se podría atribuir dicha mutación como la causante de un estado protrombótico<sup>103</sup>. Así mismo, se ha demostrado que los niveles elevados del FvW son un factor predictivo para infarto cerebral de origen cardioembólico en la fase aguda<sup>104</sup>, mientras que a lo 3 meses después del infarto cerebral se han asociado mayormente a etiología cardioembólica y criptogénico<sup>105</sup>, y los niveles plasmáticos elevados de FvW en pacientes con FANV se encuentran elevados por más de 12 meses independientemente de si la FA es paroxística, persistente o permanente, y aún después de cardioversión y mantenerse en ritmo sinusal<sup>67-69</sup>. Por otro lado, en nuestro estudio los pacientes con IC criptogénico tuvieron una mayor cantidad de multímeros de alto peso molecular del FvW, asociados a mayor capacidad protrombótica. No hay estudios que evalúen estos hallazgos y su asociación al riesgo de infarto cerebral. López-Castaneda et al (2018) encontraron que los pacientes con FANV sin tratamiento anticoagulante y con antecedente de IC tienen mayores concentraciones de multímeros de alto peso molecular<sup>101</sup>.

En nuestro estudio encontramos una asociación significativa de los niveles plasmáticos del FvW y el tabaquismo, edad y los niveles plasmáticos de triglicéridos en los pacientes con FANV, mientras que en los pacientes con IC criptogénico sólo el tabaquismo y los niveles plasmáticos de triglicéridos fueron factores determinantes de los niveles de FvW. Dichos hallazgos pueden estar en relación a una mayor susceptibilidad al daño endotelial con el aumento de la edad y el daño endotelial propios del tabaquismo y la hipertrigliceridemia<sup>46-48</sup>. En un meta-análisis reciente se estableció que los biomarcadores para detectar FA hasta después de 1 año de sufrir un infarto cerebral son, entre otros: edad (OR 3.16, 95% IC 2.35-4.54), sexo femenino (OR 1.47, 95% IC 1.23-1.77), hipertensión arterial (OR 1.42, 95% IC 1.15-1.75), ausencia de tabaquismo (OR 1.93, 95% IC 1.48-2.51), ausencia de

estenosis carotídea o intracraneal significativa (OR 3.23, 95% IC 1.14-9.11), concentraciones plasmáticas de HDL (OR 1.49, 95% IC 1.17-1.88)<sup>106</sup>. Mientras que otros autores desarrollaron un modelo predictivo de FA en pacientes con infarto cerebral criptogénico, en el que los determinantes son edad >75 años (9), hipertensión arterial (1), troponina T >40 ng/L (8.5), NT-proBNP >200 pg/ml (0.5), grado de deformación de la aurícula izquierda por ecocardiograma <25.3% (24.5) y el estado de tensión de la aurícula izquierda por ecocardiograma <10.4% (0.5), con una tasa de detección de FA de 0% en pacientes con puntuaciones menores a 10, 38% con puntuaciones de 10-35 y 80% en mayores a 35<sup>107</sup>.

## 10. CONCLUSIÓN

Existen diferencias significativas de los niveles plasmáticos y la estructura multimérica del FvW entre los pacientes con IC secundario a FANV y los pacientes con IC criptogénico. Los mayores niveles leucocitos sanguíneos y de complejos de alto peso molecular del FvW en los pacientes con IC criptogénico, así como la disminución en los niveles de HDL podrían ser biomarcadores de un estado proinflamatorio y procoagulante causantes del infarto cerebral en este grupo de pacientes, pudiendo ser la fibrilación auricular paroxística la principal etiología a buscar de forma intensiva durante su seguimiento.

Con los resultados obtenidos en este estudio y la evidencia actual, consideramos que los niveles plasmáticos y la conformación multimérica del factor de von Willebrand podrían ser un marcador bioquímico que ayudaría a determinar cuáles pacientes con infarto cerebral sin etiología demostrable son candidatos para tratamiento anticoagulante, y así reducir el riesgo de recurrencia y de morbimortalidad de origen vascular. Serían necesarios más estudios para poder determinar si el FvW puede ser un posible blanco terapéutico para la prevención de eventos trombóticos.



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58:113–130
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013 Jul;44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca. Epub 2013 May 7. Erratum in: *Stroke.* 2019 Aug;50(8):e239. PMID: 23652265
3. Group GBDNDC; GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16(11):877–897)
4. Struijs JN, van Genugten ML, Evers SM, Ament AJ, Baan CA, van den Bos GA. Future costs of stroke in the Netherlands: the impact of stroke services. *Int J Technol Assess Health Care* 2006;22(04):518–524
5. Cantu-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, et al. Hospitalized strokes surveillance in the community of Durango, Mexico: The brain Attack Surveillance in Durango Study. *Stroke.* 2010;41:878-884. Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.577726
6. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, et al. Factores de riesgo, causas y pronóstico de los tipos de enfermedad vascular cerebral en México: Estudio RENAMEVASC. *Rev Mex Neurosci.* 2011;12(5):224-234
7. Bamford J, Sandercock PAG, Dennis M, Bum J, Warlow CP. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337:1521-1526
8. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III. 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.
9. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic

classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38:2979–2984. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896

10. 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. doi: 10.1159/000352050
11. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56e528
12. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of atrial fibrillation and stroke. *Cardiol Clin* 2016;34:255-268
13. The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* (2020) 42, 373-498. Doi: :10.1093/eurheartj/ehaa612
14. Greenlee RT, Vidaillet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20(1):7-14
15. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
16. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983–988;
17. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370–2375
18. González J, Márquez M, Ocampo S. Diseño de un registro de Fibrilación auricular y riesgo embólico en México: CARMEN-AF. *Arch Cardiol Mex*. 2017; 87: 5-12
19. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical

correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med* 2015;128:509-518.e2

20. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek EM, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators. Association between atrial fibrillation symptoms, quality of life, and patient outcomes: results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015;8:393-402
21. Potpara TS, Polovina MM, Marinkovic JM, Lip GY. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Int J Cardiol* 2013;168:4744-4749
22. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996;27:1760-1764;
23. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263272.
24. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A Novel User-Friendly Score (Has-Bled) To Assess 1-Year Risk Of Major Bleeding In Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-1100
25. Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024)
26. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857867
27. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955962

28. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and temporal trends from 1993 to 2015 of ischemic stroke subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2018;49(4):814-819. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020031
29. 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;13:429–438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7
30. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, Grimm J, Cyran C, Schwarz F, Bamberg F, Linn J, Reiser M, Yuan C, Nikolaou K, Dichgans M, Saam T. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:397–405. doi:10.1016/j.jcmg.2012.01.012
31. Gupta G, Gialdini G, Giambone A, Lerario M, Baradaran H, Navi B, Marshall R, Iadecola C, Kamel H. Association between non-stenosing carotid artery plaque on magnetic resonance angiography and acute ischemic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:1228–1229
32. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, et al. Incidence outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903-13. Doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5
33. 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; 46(8):2087-93. Doi:10.1161/STROKEAHA.115.009334
34. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.000000000000158>.
35. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>

36. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *New Engl J Med.* 2014;370:2467—77, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>.
37. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/ HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017;14:e3–40
38. Guichard JB, Nattel S. Atrial cardiomyopathy: a useful notion in cardiac disease management or a passing fad?. *JACC.* 2017;70 (6):756-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.033>
39. Szymanski FM, Lip GY, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Opolski G. Stroke risk factors beyond the CHA(2)DS(2)-VASc score: can we improve our identification of 'high stroke risk' patients with atrial fibrillation? *Am J Cardiol* 2015;116:1781-1788
40. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017;63:152-164
41. Ioannou A, Papageorgiou N, Falconer D, Rehal O, Sewart E, Zacharia E, Toutouzas K, Vlachopoulos C, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. *Curr Med Chem.* 2019;26:803-823
42. Martínez-Murillo C. Enfermedad de von Willebrand. En: Martínez-Murillo C. Hemostasia, Hemorragia, Trombosis y Laboratorio de Coagulación: Guía Práctica Rápida. 4ª edición, 2016, editorial Prado, México. Pp. 97-124
43. Casa LDC, Ku DN. Thrombus formation at high shear rates. *Annu Rev Biomed Eng.* 2017; 19:415—33. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044539>
44. De Meyer SF, Stoll G, Wagner DD, Kleinschnitz C. von Willebrand Factor: an emerging target in stroke therapy. *Stroke.* 2012;43:599-606. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628867
45. Gragnano F, Sperlongano S, et al. The role of von Willebrand factor in vascular inflammation: from pathogenesis to target therapy. *Hindawi Mediators of Inflammation.* 2017; <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
46. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol* 2004;9(1):31-34

47. Freestone B, Chong AY, Nuttall S, Lip GYH. Impaired flow mediated dilatation as evidence of endothelial dysfunction in chronic atrial fibrillation: relationship to plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels. *Thrombosis Research*. 2008;122:85-90. doi:10.1016/j.thromres.2007.09.008
48. Ruggeri ZM, Savage B: Biological functions of von Willebrand factor. In *Von Willebrand Factor and the Mechanisms of Platelet Function*. Edited by Ruggeri ZM. Berlin: Springer; 1998:79–109
49. Qizilbash N, Duffy S, Prentice CRM, Boothby M, Warlow C. Von Willebrand factor and risk of ischemic stroke. *Neurology*. 1997;49:1552-1556
50. Schie MC, de Maat MPM, Isaacs A, et al. Variation in the von Willebrand factor gene is associated. With von Willebrand factor levels and with the risk for cardiovascular disease. *Blood*.2011;117(4):1393-1399. DOI: 10.1182/blood-010-03-273961
51. Kovacevic KD, Mayer FJ, Jilma B, et al. Von Willebrand factor antigen levels predict major adverse cardiovascular events in patients with carotid stenosis of the ICARAS study. *Atherosclerosis*. 2019;290:31-36. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.003>
52. Sonneveld MAH, Franco OH, Ikram MA, Hofman A, Kavousi M, de Maat MPM, Leebeek FWG. Von Willebrand factor, ADAMTS13,, and the risk of mortality: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016.
53. Krishnan S, Siegel J, Pullen Jr G, Havelow M, Dampier C, Stuart M. Increased von Willebrand factor antigen and high molecular weight multimers in sickle cell disease associated with nocturnal hypoxemia. *Thrombosis Research*. 2008;122:455-458. doi:10.1016/j.thromres.2007.12.004
54. Wick TM, Moake JL, Udden MM, McIntire LV. Unusually large von Willebrand factor multimers preferentially promote young sickle and nonsickle erythrocyte adhesion to endothelial cells. *Am J Hematol* 1993;42(3):284–92
55. Li Saw Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GYH. 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. *Eur Heart J* 2001;22:1741–7

56. Feng D, D'Agostino RB, Silbershatz H, Lipinska I, Massaro J, Levy D, et al. Hemostatic state and atrial fibrillation (The Framingham Offspring Study). *Am J Cardiol* 2001;87: 168–71.
57. Roldán V, Marín F, García-Herola A, Lip GYH. Correlation of plasma von Willebrand factor levels, an index of endothelial damage/dysfunction, with two point-based stroke risk stratification scores in atrial fibrillation. *Thrombosis Research*. 2005; 116:321-325. doi:10.1016/j.thromres.2005.01.005
58. Rewiuk K, Grodzicki T. Correlations of C-reactive protein, von Willebrand factor, and carotid artery intima-media thickness with CHA2DS2-VASc in patients with acute atrial fibrillation. *Pol Arch Med Wewn*. 2015; 125 (11): 835-844
59. Zhang F, Yang XC, Jia XW, Tang XH, Wang Z, Wang ZQ. Von Willebrand factor and ADAMTS13 plasma in older patients with high CHA2DS2-VASc score with and without atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:4907-4912
60. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation*. 2002;106:1962-1967. DOI: 10.1161//01.CIR.0000033220.97592.9<sup>a</sup>
61. García-Fernández A, Roldán V, Rivera-Caravaca JM, et al. Does von Willebrand factor improve the predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? *Sci Rep*. 2017;7:41565. DOI: 10.1038/srep41565
62. Kumagai K, Fukuchi M, Ohta J, et al. Expression of the von Willebrand factor in atrial endocardium is increased in atrial fibrillation depending on the extent of structural remodeling. *Circ J*. 2004;68:321-327
63. Ammash N, Konik EA, McBane RD, et al. Left atrial blood stasis and von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Atheroscler Thromb Vasc. Biol*. 2011;31:2760-2766. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.232991
64. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, Hart RG, Lip GYH. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:3141-3145. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077912.12202.FC

65. Lip GYH, Lane D, Walraven C, Hart RG. Additive role of plasma von Willebrand factor levels to clinical factors for risk stratification of patients with atrial fibrillation. *Stroke*. 2006;37:2294-2300. DOI: 10.1161/01.STR.0000236840.00467.84
66. Ye Y-Z, Chang Y-F, Wang B-Z, Ma Y-T, Ma X. Prognostic value of von Willebrand factor for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Postgrad Med J*. 2019;0:1-10. DOI: 10.1136/posgradmedj-2019-136842
67. Cohoon KP, Mazur M, McBane RD, Wysokinski WE. Association of Soluble CD40 Ligand with Duration of Atrial Fibrillation and Left Atrial Blood Stasis. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2016;2(5):623-632
68. Wysokinski WE, Cohoon KP, Konik EA, et al. Effect of atrial fibrillation duration on plasma von Willebrand factor level. *Eur J Haematol*. 2017;99(6):569-576. doi: 10.1111/ejh.12975
69. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Gurney D, Lip GYH. Plasma von Willebrand factor, fibrinogen and soluble p-selectin levels in paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2001;22, 1741–1747. doi:10.1053/euhj.2000.2531
70. Freestone B, Gustafsson F, Chong AY, Corell P, Kistorp C, Hildebrandt P, Lip GYH. Influence of atrial fibrillation on plasma von Willebrand factor, soluble E-selectin, and N-terminal pro B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure. *CHEST*. 2008;133:1203-1208
71. Yip HK, Lai SL, Lan MY, et al. Time course of platelet activation and von Willebrand factor in patients with non-valvular atrial fibrillation after ischemic stroke: evaluation of prognostic determinants. *Circ J*. 2007;71:321-326
72. Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, Harris D, Williams EB, Horgan G, Kyne L, McCormack PM, Duggan J, Moore A, Crispino-O'Connell G, Kelly PJ. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-SC-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study. *Stroke*. 2010;41:1579–1586. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.575373
73. Hajat C, Heuschmann PU, Coshall C, et al. Incidence of aetiological subtypes of a multiethnic population based study: the South London Stroke Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:527-533. DOI: 10.1136/jnnp.2010.222919



74. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: The Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke*. 2009;40:1195-1203. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529883
75. Ji R, Schwam LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013;70(1):51-57. DOI: 10.1001/jamaneurol2013.575
76. Renna R, Pilato F, Profice P, Della Marca G, Broccolini A, Morosetti R, Frisullo G, Rossi E, De Stefano V, Di Lazzaro V. Risk factor and etiology analysis of ischemic stroke in young adult patients. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2013
77. van Alebeek ME, Arntz RM, Ekker MS, et al. Risk factors and mechanisms of stroke in young adults: The FUTURE study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(9):1631-1641. doi:10.1177/0271678X17707138
78. Rutten-Jacobs LCA, Arntz RM, Maaijwee NAM, Schoonderwaldt HC, Dorresteyn LD, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years. *JAMA*. 2013;309(11):1136-1144
79. Adiguzel A, Arsava EM, Topcuoglu MA. Temporal course of peripheral inflammation markers and indexes following acute ischemic stroke: prediction of mortality, functional outcome, and stroke-associated pneumonia. *Neurol Res*. 2021;12:1-8. doi: 10.1080/01616412.2021.1975222.
80. Wu M, Zhang X, Chen J, Zha M, Yuan K, Huang K, Xie Y, Xue J, Liu X. A Score of Low-Grade Inflammation for Predicting Stroke Recurrence in Patients with Ischemic Stroke. *J Inflamm Res*. 2021;14:14:4605-4614. doi: 10.2147/JIR.S328383.
81. Strinitz M, Pham M, März AG, Feick J, Weidner F, Vogt ML, Essig F, Neugebauer H, Stoll G, Schuhmann MK, Kollikowski AM. Immune Cells Invade the Collateral Circulation during Human Stroke: Prospective Replication and Extension. *Int J Mol Sci*. 2021;25;22(17):9161. doi: 10.3390/ijms22179161
82. Lattanzi S, Norata D, Divani AA, Di Napoli M, Broggi S, Rocchi C, Ortega-Gutierrez S, Mansueto G, Silvestrini M. Systemic Inflammatory Response Index and Futile Recanalization in Patients with Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Treatment. *Brain Sci*. 2021; 31;11(9):1164. doi: 10.3390/brainsci11091164

83. Reina SA, Llabre MM, Allison MA, Wilkins JT, Mendez AJ, Arnan MK, Schneiderman N, Sacco RL, Carnethon M, Delaney JA. HDL cholesterol and stroke risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(1):314-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.031
84. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL-Cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke*. 2000;31(8):1882-8. doi: 10.1161/01.str.31.8.1882.
85. Zhang Y, Li J, Liu C, Yu H, Chen C, Bi C, Fang C, Ma H, Li A, Dong Q, Liu L, Wang B, Huang X, Cheng X, Zalloua P, Xu X, Huo Y, Li G. High-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of First Ischemic Stroke in a Chinese Hypertensive Population. *Clin Interv Aging*. 2021;14;16:801-810. doi: 10.2147/CIA.S295252.
86. Li F, Du X, He L, Jiang C, Xia S, Ma C, Dong J. Relationship between serum lipid levels and ischemic stroke in patients with atrial fibrillation: a nested case-control study based on the China Atrial Fibrillation Registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21: 424.DOI: 10.1186/s12872-021-02237-6
87. Zhang N, Zhang L, Wang Q, Zhao J, Liu J, Wang G. Cerebrovascular risk factors associated with ischemic stroke in a young non-diabetic and non-hypertensive population: a retrospective case-control study. *BMC Neurology*. 2020;20:424. DOI: 10.1186/s12883-020-02005-7
88. Minami-Takano A, Iwata H, Miyosawa K, et al. The association between impairment of HDL cholesterol efflux capacity and atrial remodeling in atrial fibrillation. *Sci Rep*. 2021;11:3547. DOI: 10.1038/s41598-021-82998-4
89. Holzwirth E, Fischer-Schaeppmann T, Obradovic D, von Lucadou M, Schwedhelm E, Daum G, Hindricks G, Marsche G, Trieb M, Thiele H, Kornej J, Büttner P. Anti-inflammatory HDL effects are impaired in atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2021; 30. doi: 10.1007/s00380-021-01908-w.
90. Yao Y, Liu F, Wang Y, Liu Z. Lipid levels and risk of new-onset atrial fibrillation: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2020;43(9):935-943. doi: 10.1002/clc.23430

91. Guan B, Li X, Xue W, Tse G, Waleed KB, Liu Y, Zheng M, Wu S, Xia Y, Ding Y. Blood lipid profiles and risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Clin Lipidol.* 2020;14(1):133-142.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2019.12.002
92. Tóth NK, Székely EG, Czuriga-Kovács KR, Sarkady F, Nagy O, Láncki LI, Berényi E, Fekete K, Fekete I, Csiba L and Bagoly Z. Elevated Factor VIII and von Willebrand Factor Levels Predict Unfavorable Outcome in Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis. *Front Neurol.* 2017;8:721. doi: 10.3389/fneur.2017.00721
93. Menih M, Krizmaric M, Fabjan TH. Clinical role of von Willebrand factor in acute ischemic stroke. *Wien Klin Wochenschr.* 2017. DOI 10.1007/s00508-017-1200-4
94. Arslan Y, Yoldas TK, Zorlu Y. Interaction between vWF levels and aspirin resistance in ischemic stroke patients. *Transl Stroke Res.* 2013. DOI 10.1007/s12975-013-0259-0
95. Greisenegger S, Segal HC, Burgess AI, Poole DL, Mehta Z, Rothwell P. Biomarkers and mortality after transient ischemic attack and minor ischemic stroke: population-based study. *Stroke.* 2015;46:659-666. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007624
96. Williams SR, Hsu FC, Keene KL, et al. Genetic drivers of von Willebrand factor levels in an ischemic stroke population and association with risk for recurrent stroke. *Stroke.* 2017;48:1444-1450. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015677
97. Prochazka V, Jonszta T, Czerny D, et al. The role of von Willebrand factor, ADAMTS13, and cerebral artery thrombus composition in patient outcome following mechanical thrombectomy for acute ischemic. *Stroke. Med Sci Monit.* 2018;24:3929-3945. DOI: 10.12659/MSM.908441
98. Tobin WO, Kinsella JA, Kavanagh GF, et al. Profile of von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor propeptide in an overall TIA and ischaemic stroke population and amongst subtypes. *J Neurol Sci.* 2017;375:404-410. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.045
99. McCabe DJH, Murphy SJX, Starke R, et al. Relationship between ADAMTS13 activity, von Willebrand factor antigen levels and platelet function in the early and late phases after TIA or ischemic stroke. *J Neurol Sci.* 2015;348:35-40. DOI: 10.1016/j.jns.2014.10.035
100. Blann A, Kumar P, Krupinski J, McCollum D, Beevers DG, Lip GYH. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coag Fibrinol.* 1999;10:277-284

101. López-Castaneda S, Valencia-Hernández I, Arean C, Godínez-Hernández D, Viveros-Sandoval ME. Von Willebrand factor: multimeric structure and functional activity in patients with atrial fibrillation with and without oral anticoagulation. *Thrombosis/hemostasis*. 2018;24(4):647-654. DOI: 10.1177/1076029617711803
102. Ancedy Y, Berthelot E, Lang S, et al. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation?. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2018;111:357-369. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2017.08.004>
103. Nik-Zainal S, Cotter PE, Willatt LR, Abbott K, O'Brien EW. Ring chromosome 12 with inverted microduplication of 12p13.3 involving the von Willebrand factor gene associated with cryptogenic stroke in a young adult male. *Eur J Med Gen*.. 2011;54:97-101. DOI: 10.1016/j.ejmg.2010.09.014
104. Menih M, Krizmaric M, Fabjan TH. Clinical role of von Willebrand factor in acute ischemic stroke. *Wien Klin Wochenschr*. 2017. DOI 10.1007/s00508-017-1200-4
105. Hanson E, Jood K, Karlsson S, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2010;:275-281. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.04134.x
106. Cameron A, Cheng HK, Lee RP, Doherty D, Hall M, Khashayar P, Lip G, Quinn T, Abdul-Rahim A, Dawson J. Biomarkers for Atrial Fibrillation Detection After Stroke: Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Sep 9:10.1212/WNL.0000000000012769. doi: 10.1212/WNL.0000000000012769
107. Vera A, Cecconi A, Ximénez-Carrillo Á, Ramos C, Martínez-Vives P, Lopez-Melgar B, Sanz-García A, Ortega G, Aguirre C, Vivancos J, Jiménez-Borreguero LJ, Alfonso F; Decryptoring Study Investigators. A Comprehensive Model to Predict Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: The Decryptoring Score. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021 Oct 21;31(1):106161. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106161.