

Infarto Criptogenico, Revisión de los Mecanismos e Implicaciones Clínico Terapéuticas de Un Complejo Problema Clínico

Artículo de Revisión

Luis Andrés Dulcey-Sarmiento¹, Juan Sebastián Theran-Leon², Valentina Cabrera-Peña³, Rafael Guillermo Parales-Strauch⁴ y Raimondo Caltagirone⁵

¹ Universidad de los Andes Médico Internista. Docente Catedra Medicina de la Universidad Autonoma de Bucaramanga

² Universidad de Santander. Residente de Medicina Familiar

³ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina

⁴ Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina

⁵ Universidad de los Andes Mérida Venezuela. Médico Internista

Fecha de recepción del manuscrito: 14/Febrero/2023

Fecha de aceptación del manuscrito: 02/Marzo/2023

Fecha de publicación: 18/Abril/2023

DOI: 10.5281/zenodo.7843972

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—El infarto criptogénico representa una colección heterogénea pero clínicamente importante de etiologías de evento vascular cerebral para las cuales nuestra comprensión continúa creciendo. Aquí, revisamos nuestro conocimiento actual y las recomendaciones más recientes sobre prevención secundaria para causas comunes de evento vascular cerebral criptogénico, incluida la fibrilación auricular paroxística, la cardiopatía auricular, el foramen oval permeable y la enfermedad aterosclerótica subestenótica, así como los mecanismos poco reconocidos de malignidad oculta, insuficiencia cardíaca, y, más recientemente, la infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Los resultados de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados recientes han proporcionado una mayor comprensión de la relación causal y el riesgo atribuible de estas sospechas etiológicas y han identificado posibles estrategias para reducir las tasas de recurrencia. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para confirmar los beneficios de las estrategias específicas de prevención de evento vascular cerebral, incluidas las poblaciones de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la anticoagulación. Hay investigaciones en curso destinadas tanto a reducir la proporción de evento vascular cerebral isquémicos clasificados como criptogénicos como a resolver gran parte del equilibrio clínico que aún existe. Los resultados de estos estudios tienen el potencial de brindarnos una mejor comprensión de estos mecanismos ocultos y permitir intervenciones más específicas. **ICTUS 2023;4(1):e18042304006**

Palabras clave—Evento Vascular Cerebral criptogénico, Fibrilación auricular, Insuficiencia cardíaca, Cardiopatía auricular, Neoplasia maligna, COVID-19

Abstract—Cryptogenic Stroke, Review of the Mechanisms and Clinical Therapeutic Implications of a Complex Clinical Problem
Cryptogenic stroke represents a heterogenous but clinically important collection of stroke etiologies for which our understanding continues to grow. Here, we review our current knowledge and most recent recommendations on secondary prevention for common causes of cryptogenic stroke including paroxysmal atrial fibrillation, atrial cardiopathy, patent foramen ovale, and substenotic atherosclerotic disease as well as the under-recognized mechanisms of occult malignancy, heart failure, and, most recently, infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The results from recent observational studies and randomized clinical trials have provided greater insight into the causal relationship and attributable risk of these suspected etiologies and have identified potential strategies to reduce the rates of recurrence. However, further clinical trials are needed to confirm the benefits of specific stroke prevention strategies, including the patient populations most likely to benefit from anticoagulation. There is ongoing research aimed at both reducing the proportion of ischemic strokes classified as cryptogenic and resolving much of the clinical equipoise that still exists. The results of these studies have the potential to provide us with a better understanding of these occult mechanisms and allow for more targeted interventions. **ICTUS 2023;4(1):e18042304006**

Keywords—Cryptogenic stroke, Atrial fibrillation, Heart failure, Atrial cardiopathy, Malignancy, COVID-19

INTRODUCCIÓN

Los infartos cerebrales pueden deberse a varios mecanismos diferentes, la mayoría de los cuales pueden identificarse fácilmente después de una evaluación de diagnóstico estándar. Sin embargo, en aproximadamente el 25 % de los casos, la etiología del evento vascular cerebral sigue siendo desconocida, un punto clínicamente importante, ya que la eficacia de las estrategias de prevención secundaria a menudo depende de la identificación precisa y oportuna de la causa subyacente.¹ Nuestra comprensión del evento vascular cerebral criptogénico ha evolucionado a lo largo de los años y depende del sistema de clasificación utilizado. Un sistema temprano y de uso común surgió del estudio TOAST (Trial of Org 10,172 in Acute Stroke Treatment) que clasificó los eventos isquémicos en función de cinco posibles etiologías: (1) aterosclerosis de grandes arterias, (2) cardioembolismo, (3) oclusión de vasos pequeños, (4) otra etiología determinada (p. ej., disección), o (5) de origen indeterminado (es decir, criptogénico).² Según el sistema TOAST, los eventos vasculares cerebrales podrían clasificarse como criptogénicos (1) después de una evaluación extensa, (2) después de una evaluación incompleta, o (3) debido a la presencia de múltiples etiologías en competencia. La simplicidad del sistema lo ha hecho muy popular tanto en la práctica clínica como en la investigación científica. Sin embargo, a lo largo de los años, a medida que ha evolucionado la investigación del evento vascular cerebral (junto con nuestros estándares para una atención óptima), los amplios criterios de inclusión de TOAST para el evento vascular cerebral criptogénico han complicado los esfuerzos hacia el manejo médico específico. Desde entonces, se han desarrollado sistemas de clasificación adicionales, enfatizando los mecanismos subyacentes (causantes) y/o las manifestaciones de la enfermedad (fenotípicos) (Tabla 1).^{2,3,4} En un intento por identificar un subconjunto único y terapéuticamente distinto de pacientes con evento vascular cerebral criptogénico, Hart y sus colegas propusieron el concepto de ESUS, o evento vascular cerebral embólico de origen indeterminado, definido en términos generales como infartos cerebrales no lacunares que ocurren en ausencia de $\geq 50\%$ ¹ estenosis aterosclerótica luminal de las arterias extracraneales o intracraneales que irrigan,² cualquier fuente cardioembólica de riesgo mayor,³ y cualquier otra causa específica de evento vascular cerebral (p. ej., disección, vasoespasmo, abuso de drogas).⁵ Con esta distinción, los autores propusieron que probablemente había un subconjunto de eventos vasculares cerebrales criptogénicos que tenían un origen embólico más probable y tal vez más propensos a responder a la terapia anticoagulante. Sin embargo, incluso con estas nuevas construcciones, el evento vascular cerebral criptogénico sigue siendo un desafío diagnóstico. Dado que se estima que el riesgo de recurrencia a los 10 años llega al 30 %, las investigaciones sobre posibles fuentes de evento vascular cerebral criptogénico deben ser enfocadas y deliberadas, guiadas por los factores del paciente y las características clínicas, con el objetivo de aumentar el rendimiento de los estudios de diag-

nóstico e identificar a los pacientes que probablemente se beneficiaría de las terapias dirigidas.⁶

En los últimos años, varios ensayos clínicos han investigado la eficacia de nuevas terapias para condiciones específicas a menudo implicadas en el evento vascular cerebral criptogénico. Los antagonistas orales que no son de vitamina K (ACOD), como dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, se han explorado en pacientes con ESUS, insuficiencia cardíaca y malignidad con diversos grados de éxito.⁷⁻⁹ Los resultados de estos estudios han inspirado ensayos adicionales que utilizan estos nuevos agentes en subpoblaciones más selectas. Además, los estudios CLOSE, REDUCE y DEFENSE-PFO recientes identificaron pacientes con evento vascular cerebral criptogénico y FOP que pueden beneficiarse más del cierre del FOP, lo que provocó una actualización reciente en las recomendaciones de la Academia Estadounidense de Neurología.¹⁰⁻¹² Aunque estos descubrimientos resaltan el progreso reciente en el área del evento vascular cerebral criptogénico, sus lagunas y limitaciones enfatizan la necesidad de continuar trabajando en intervenciones que puedan reducir aún más el riesgo de recurrencia en estas poblaciones especiales.

FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA

La fibrilación auricular (FA) es una causa frecuente de evento vascular cerebral y contribuye a la estasis y la formación de trombos en la aurícula izquierda y el apéndice. En la evaluación diagnóstica del paciente con evento vascular cerebral, la electrocardiografía (ECG) temprana y al menos 24 h de telemetría continua para detectar FA son recomendaciones estándar.¹³ Sin embargo, dado que los pacientes con FA paroxística pueden permanecer en ritmo sinusal durante toda su hospitalización, existe la posibilidad de que una parte de estos eventos vasculares cerebrales se clasifiquen erróneamente como criptogénicos. Por lo tanto, para pacientes con evento vascular cerebral no lacunares y evaluaciones preliminares poco reveladoras (p. ej., sin estenosis de arteria grande o fuente cardioembólica importante identificada), la monitorización cardíaca prolongada se utiliza con frecuencia para evaluar arritmias ocultas. Los primeros estudios observacionales mostraron que las tasas de detección de FA paroxística después de un evento vascular cerebral criptogénico estaban directamente relacionadas con la duración de la monitorización, oscilando entre un 3 % y un 7 % en ECG y telemetría a corto plazo, hasta un 30 % después de 3 años de monitorización con grabadores de bucle implantables —tendencias confirmadas posteriormente en dos ensayos aleatorizados.¹⁴⁻¹⁷ Estudios posteriores identificaron factores asociados con una mayor probabilidad de detección, incluida la edad avanzada, la apariencia cortical del evento vascular cerebral en las imágenes cerebrales y una puntuación más alta de CHA2DS₂-VASc, así como marcadores de enfermedad de la aurícula izquierda, incluido el péptido natriurético procerebral N-terminal elevado (NT-pro-BNP), dispersión de onda P en el ECG y dilatación de la aurícula izquierda.¹⁸⁻²¹

Sin embargo, una pregunta clave que surge a menudo en la evaluación del evento vascular cerebral criptogénico es exactamente cuánta fibrilación auricular es necesaria para que se

Variable	TOAST ²	CCS ⁴	ASCO ³
Año de Publicación	1993	2007	2009
Subgrupos	1 Aterosclerosis de las grandes arterias 2 Cardioembólico 3 Oclusión de pequeños vasos 4 Otros determinados 5 Indeterminado	1 Aterosclerosis de las grandes arterias 2 Embolia Cardioaórtica 3 Oclusión de arteria pequeña 4 Otros determinados 5 Causas indeterminadas	1 Aterosclerosis 2 Oclusión de vasos pequeños 3 Patología Cardíaca 4 Otros determinados
Subcategorías por causa indeterminada	Dos o más causas identificadas Evaluación negativa Evaluación incompleta	Embolia criptogénica Otros criptogénicos Evaluación incompleta Desclasificado	N/A
Diagnósticos requeridos	No especificado	Tomografía computada/ Resonancia magnética Electrocardiograma Ecocardiograma Imágenes de vasos intracraneales y extracraneales	Incorpora la integridad de la evaluación diagnóstica en la asignación de subtipos
Comentarios	Simple Ampliamente utilizado en la práctica clínica y la literatura médica	Aplicación basada en web Utiliza criterios basados en evidencia Validado en múltiples estudios	Asigna un nivel de probabilidad a todas las posibles causas Describe múltiples fenotipos

TABLA 1: RESUMEN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICOS.

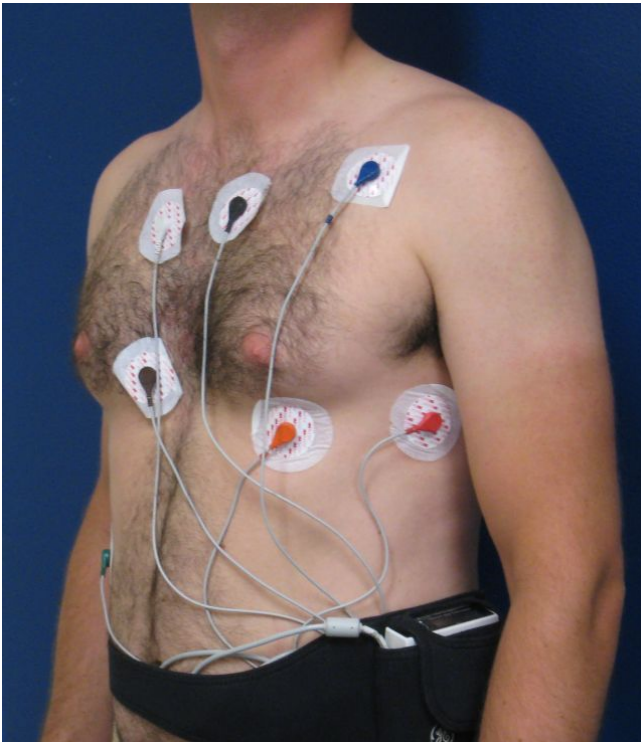


Figure 1: Ejemplo de Monitor holter típico externo. **Nota:** Esta foto fue tomada de un repositorio compartido y está bajo licencia CC.

considere un factor de riesgo de eventos isquémicos. Aunque varios estudios han demostrado que la tasa de detección aumenta con la duración de la monitorización cardíaca, la duración óptima de la monitorización sigue siendo incierta, al igual que la duración de la arritmia necesaria para aumen-

tar significativamente el riesgo de evento vascular cerebral, lo que justifica la anticoagulación. Además, aunque estudios previos han asociado la FA paroxística con un mayor riesgo de evento vascular cerebral isquémico, no se ha establecido de manera consistente la causalidad directa. En el estudio prospectivo ASSERT, más de 2500 personas sin antecedentes de FA se sometieron a la colocación de un marcapasos cardíaco o desfibrilador y fueron monitoreadas durante una media de 2,5 años.²² Sin embargo, entre los que desarrollaron un evento vascular cerebral isquémico o embolización, el 51% (n = 26) tuvo FA subclínica >6 min detectada en algún momento durante el seguimiento, pero solo 4 pacientes tuvieron un episodio dentro de los 30 días previos al evento vascular cerebral (15). Aunque quedan dudas sobre la utilidad de la monitorización cardíaca prolongada y la relación causal entre el evento vascular cerebral y la FA paroxística, actualmente la American Heart Association, la American Academy of Neurology y la European Society of Cardiology recomiendan la monitorización cardíaca a corto plazo (p. ej., 24 a 72 h) en la evaluación del evento vascular cerebral criptogénico (Figura 1), seguido de un seguimiento ambulatorio a largo plazo con ECG no invasivo o monitores cardíacos insertables para pacientes seleccionados.^{23,24}

CARDIOPATÍA AURICULAR

Implicar a la fibrilación auricular oculta como un mecanismo detrás de la estasis regional y la formación de coágulos en pacientes con evento vascular cerebral criptogénico presumiblemente requeriría que estos episodios ocurran antes de cualquier evento isquémico y dentro de una proximidad de tiempo razonable (Figura 2). Sin embargo, como se observó en el estudio ASSERT, los episodios que ocurren mucho

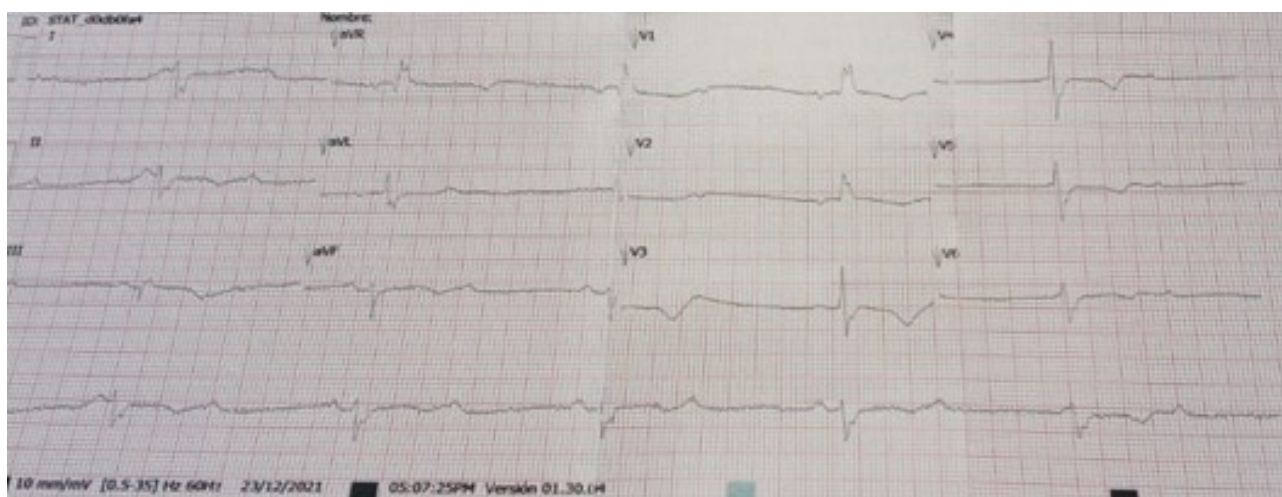


Figure 2: Electrocardiograma realizado a paciente donde se aprecia cardiopatía auricular dado por crecimiento auricular izquierdo (fuente, propia de los autores).

después de un evento vascular cerebral isquémico también se han asociado con un mayor riesgo.¹⁵ Esta falta de una relación temporal entre el inicio de la arritmia y el evento vascular cerebral incidente ha dado lugar a una teoría alternativa: que estas arritmias, en lugar de ser causales, son simplemente marcadores de una patología auricular más global. Se han identificado varios biomarcadores de enfermedad auricular (o cardiopatía auricular) y cada vez se presta más atención a la relación entre estos marcadores y el riesgo de evento vascular cerebral y recurrencia del evento vascular cerebral.

El consenso realizado por las 4 asociaciones más importantes en electrofisiología, propone una novedosa clasificación de cardiopatía auricular.¹⁵ La definición de cardiopatía auricular se define como cualquier cambio estructural, arquitectónico, contráctil o electrofisiológico que afecten a las aurículas con el potencial de producir manifestaciones clínicamente relevantes. La clarificación propuesta consta de 4 estadios, que mostraremos a continuación.

- **EHRA I:** Cambios morfológicos o moleculares que afectan a los cardiomiocitos produciendo hipertrofia y miocitolisis, sin cambios significativos de fibrosis o cambios intersticiales.
- **EHRA II:** Cambios fibróticos
- **EHRA III:** Combinación de cambios de los cardiomiocitos y fibrosis
- **EHRA IV:** Alteración de la matriz intersticial sin acumulación prominente de fibras de colágeno

En un análisis de subgrupos del gran estudio prospectivo Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), la fuerza terminal prolongada en V1 en el ECG (un marcador común de anomalía auricular) se asoció con un evento vascular cerebral isquémico no lacunar (HR, 1.49; IC95 % 1.07–2.07) frente a lacunar (HR 0.89; IC95 %: 0.57–1.40), incluso después de ajustar los factores de confusión vasculares y la FA.²⁵

En otro análisis basado en la población, la troponina T plasmática (TnT) y el NT-pro-BNP (un marcador del estiramiento auricular y la sobrecarga de volumen) se asociaron positivamente con el evento vascular cerebral no lacunar (particularmente los subtipos cardioembólicos), a diferencia del lacunar, después de ajustando por factores de riesgo vascular y enfermedad cardíaca.²⁶ En un análisis de imágenes del gran estudio multiétnico del norte de Manhattan, la presencia de agrandamiento de la aurícula izquierda casi triplicó el riesgo de evento vascular cerebral criptogénico o cardioembólico recurrente incluso después del ajuste por FA e insuficiencia cardíaca incidente (HR 2.83; IC95 % 1.03–7.81).²⁷

Teniendo en cuenta la eficacia de la anticoagulación para reducir el riesgo de evento vascular cerebral recurrente en la FA, algunos han planteado la hipótesis de que la cardiopatía auricular podría responder de manera similar. ESUS se conceptualizó para identificar un subconjunto de pacientes con la mayor probabilidad de tener una fuente de evento vascular cerebral más proximal y, por lo tanto, es más probable que se beneficien de la anticoagulación. Dos importantes ensayos clínicos exploraron recientemente esta hipótesis. El ensayo New Approach Rivaroxaban Inhibition of Factor Xa in a Global Trial versus ASA to Prevent Embolism in Embolic Stroke of Undetermined Source (NAVIGATE ESUS) comparó el anticoagulante oral rivaroxaban con la terapia con aspirina en pacientes diagnosticados con evento vascular cerebral embólico de origen indeterminado.⁸ Se había seguido a un total de 7,213 participantes durante una mediana de 11 meses cuando el ensayo finalizó antes de tiempo por inutilidad médica. No se observaron diferencias en la tasa del resultado primario de eficacia del primer evento vascular cerebral recurrente o embolia sistémica entre los grupos de rivaroxabán y aspirina (tasa anualizada del 5.1 % frente al 4.8 %; (CRI 1.07; IC95 % 0.87–1.33) aunque hubo hemorragia mayor ocurrió con más frecuencia en el grupo de rivaroxabán (tasa anualizada 1.8 % versus 0.7 %; (HR 2.72; IC 95 % 1.68–4.39).

Al año siguiente, el ensayo con Etxelato de dabigatrán para la prevención secundaria de evento vascular cerebral en pacientes con evento vascular cerebral embólico de ori-

gen indeterminado (RE-SPECT ESUS) informó resultados que comparaban dabigatrán con aspirina en pacientes con ESUS.⁷ Después de seguir a 5,390 participantes durante una mediana de 19 meses, la tasa de evento vascular cerebral recurrente (isquémico, hemorrágico o no especificado) no difirió entre los grupos de dabigatrán y aspirina (4.1%/año versus 7.7%/año (HR 0.85; IC95 % 0.69–1.03), mientras que se produjo sangrado mayor en el 2.9% del grupo de dabigatrán y en el 2.4% del grupo de aspirina (HR 1.19; IC95 % 0.85–1.66).

Aunque estos dos ensayos clínicos no lograron demostrar la eficacia de los ACOD en pacientes con ESUS, en un análisis secundario de pacientes identificados con ESUS y marcadores de cardiopatía auricular, se demostró que el anticoagulante oral rivaroxabán reduce significativamente el riesgo de evento vascular cerebral isquémico (1.7% anual) en comparación con el tratamiento con aspirina (6.5% anual) (HR 0.26; IC95 % 0.07–0.94).^{8,28} El ensayo AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke (ARCADIA) y el estudio Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS) son dos ensayos clínicos en curso que investigan la utilidad de apixaban en pacientes con ESUS y cardiopatía auricular (NCT03192215, NCT02427126). Los resultados de estos estudios pueden proporcionar evidencia para un uso más selectivo de estos nuevos agentes en esta población de alto riesgo.

FORAMEN OVAL PERMEABLE

La embolización paradójica a través de defectos del tabique cardíaco, en particular un foramen oval permeable (FOP) (Figura 3), es otro mecanismo potencial de evento vascular cerebral. Sin embargo, dado que estos defectos son muy frecuentes en la población general (ocurren hasta en un 25%), el grado en que un ictus isquémico puede atribuirse a un FOP en el paciente individual puede ser difícil de determinar.²⁹ Los FOP tienen una prevalencia informada del 50% en pacientes con evento vascular cerebral criptogénico y, a menudo, se acompañan de aneurismas del tabique auricular (ATA), tejido interauricular móvil redundante que sobresale periódicamente en las aurículas derecha e izquierda durante el ciclo cardíaco.³⁰ Si bien la presencia de ATA ocurre solo en el 2.2% de la población general, se puede observar en más del 30% de los pacientes con FOP que desarrollan un evento vascular cerebral criptogénico.³¹

En un intento de estratificar a los pacientes con FOP según el grado en que sus defectos son probablemente causales, así como estratificar según su riesgo de recurrencia del evento vascular cerebral, Kent y sus colegas desarrollaron la puntuación de riesgo de embolia paradójica (RoPE), un sistema de puntuación de 10 puntos atribuir puntos a factores como la edad más joven, la topografía cortical del infarto y la ausencia de factores de riesgo de evento vascular cerebral tradicionales.³²

Las puntuaciones más altas (asociadas con pacientes más jóvenes con evento vascular cerebral de apariencia embólica y factores de riesgo de evento vascular cerebral mínimos)

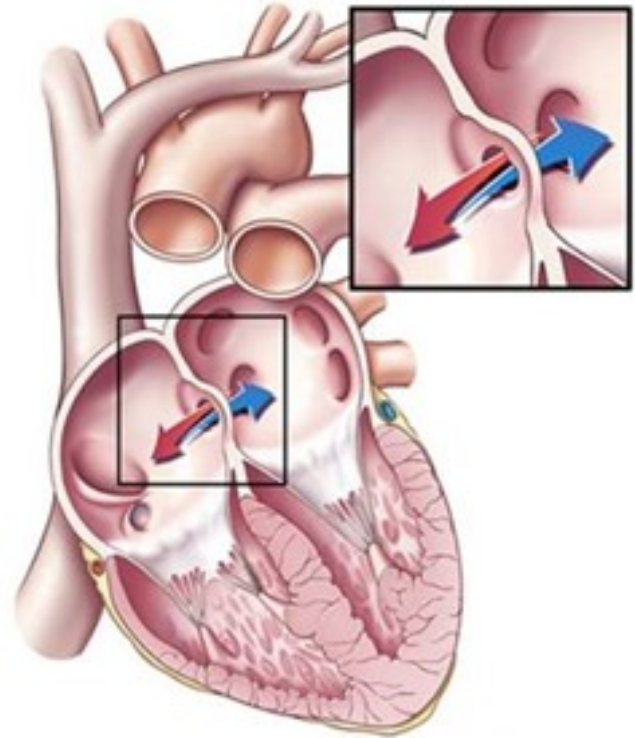


Figure 3: Foramen oval permeable, (tomado de Cleveland Clinic, Creative commons license: CC BY-SA 3.0).

se correlacionan con una mayor probabilidad de que un FOP sea causal y un menor riesgo de recurrencia del evento vascular cerebral. Los pacientes con puntajes más bajos (p. ej., pacientes mayores y aquellos con múltiples factores de riesgo vascular) tienen más probabilidades de haber tenido un evento vascular cerebral no relacionado con su FOP y tienen un riesgo general más alto de recurrencia del evento vascular cerebral.

Además, las características estructurales del propio FOP también se han utilizado para la estratificación del riesgo. El tamaño del defecto (inferido del grado de derivación de derecha a izquierda), así como la presencia de ATA y su grado de excursión, se han asociado con mayores probabilidades de evento vascular cerebral isquémico.³¹

La ecografía doppler transcraneal con solución salina agitada es la modalidad más sensible para la detección de FOP y debe realizarse en pacientes en los que se sospecha fuertemente de FOP pero no se observa en el ecocardiograma transtorácico (ETT) inicial.^{33,34} Esto puede ir seguido de un ecocardiograma transesofágico (ETE) para evaluar el tamaño del defecto, el grado de derivación y la presencia de cualquier ATA asociado, evaluaciones que son necesarias en la evaluación de un posible cierre. Además, si se identifica un FOP y se determina que es probable que sea causal, generalmente se recomienda una flebografía por ultrasonido para evaluar la presencia de trombosis venosa profunda (TVP), ya que se ha informado que la prevalencia de TVP en estos pacientes llega al 22%.^{35,36}

	CLOSURE ³⁷	PC ³⁸	RESPECT ³⁹	CLOSE ¹⁰	REDUCE ¹¹	DEFENSE-PFO ¹²
Año Publicación	2012	2013	2013	2017	2017	2018
N°	90	414	980	663	664	120
Edad, años	≤60	≤60	≤60	≤60	≤60	≤80
Intervenciones						
Dispositivo	Starflex	Amplatzer	Amplatzer	Múltiples	Helix o cardioforma	Amplazter
Médico	AP, CA o ambos	AP o CA	AP o CA	AP o CA	Punto de acceso	AP o CA
Seguimiento, años	2	4.1	2.6	5.4	3.2	2.8
Resultados	Sin diferencias significativas en el criterio principal de valoración compuesto de evento vascular cerebral (AIT) (en 2 años), muerte por todas las causas (30 días y 2 años) (aHR 0.78; IC95 % 0.45-1.35, p=0.37)	Sin diferencias significativas en el criterio principal de valoración compuesto de muerte, evento vascular no mortal, AIT o embolia periférica (HR 0.63; IC95 % 0.24-1.62)	Sin diferencias significativas en el criterio principal de valoración compuesto de IC no mortal recurrente, IC mortal o muerte prematura (HR 0.49; IC95 % 0.22-1.11)	Cierre del FOP asociado con menor incidencia de IC (HR 0.03; IC95 % 0.0-0.26)	Cierre del FOP asociado con menor incidencia de IC (HR 0.23; IC95 % 0.09-0.62)	El criterio principal de valoración compuesto de EVC, muerte vascular o hemorragia mayor definida por TIMI solo se produjo en el grupo de medicación sola (12.9% vs 0%, p=0.013)
Eventos Adversos Notables	Mayor incidencia de FA en el grupo de cierre: 5.7% vs 0.7%, p<0.001	Tendencia hacia una mayor incidencia de FA en el grupo de cierre (HR 3.15; IC95 % 0.64-15.6, p=0.16)	Tendencia hacia una mayor incidencia de FA en el grupo de cierre (3.0% vs 1.5%, p=0.13)	Mayor incidencia de FA en el grupo de cierre: 4.6% vs 0.9%, p<0.02	Mayor incidencia de FA en el grupo de cierre: 6.6% vs 0.4%, p<0.001	FA ocurrió en 2 pacientes en el grupo de medicación sola y ningún paciente en el grupo de cierre

TABLA 2: RESUMEN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICOS. NOTA: AC= ANTICOAGULACIÓN, FA= FIBRILACIÓN AURICULAR, AHR= COCIENTE DE RIESGOS INSTANTÁNEOS AJUSTADO, AP= ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS, IC95 %= INTERVALO DE CONFIANZA 95 %, AIT= ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO, IC= INFARTO CEREBRAL, TIMI= TROMBOLISIS EN INFARTO AL MIOCARDIO.

Las opciones de tratamiento para pacientes con evento vascular cerebral criptogénico en el contexto de FOP incluyen tratamiento médico con terapia antiplaquetaria o anticoagulación y consideración del cierre del FOP (Tabla 2). La utilidad y las recomendaciones para el cierre del dispositivo han evolucionado a lo largo de los años en paralelo con múltiples ensayos clínicos que comparan el cierre percutáneo con la mejor terapia médica.^{2, 10-12, 37-39} Los resultados de los estudios CLOSE, REDUCE y DEFENSE-PFO recientes, en particular, identificaron un subgrupo de pacientes con evento

vascular cerebral criptogénico y FOP que pueden beneficiarse más del cierre del FOP para la prevención secundaria.¹⁰⁻¹²

En un metanálisis reciente de cuatro ensayos previos de cierre del FOP, el cierre del dispositivo se asoció con una tasa significativamente menor de evento vascular cerebral recurrente en comparación con el tratamiento médico, 1.2% frente a 4.1% (DR 0.031; IC95 % 0.051-0.010, I2=61%).⁴⁰

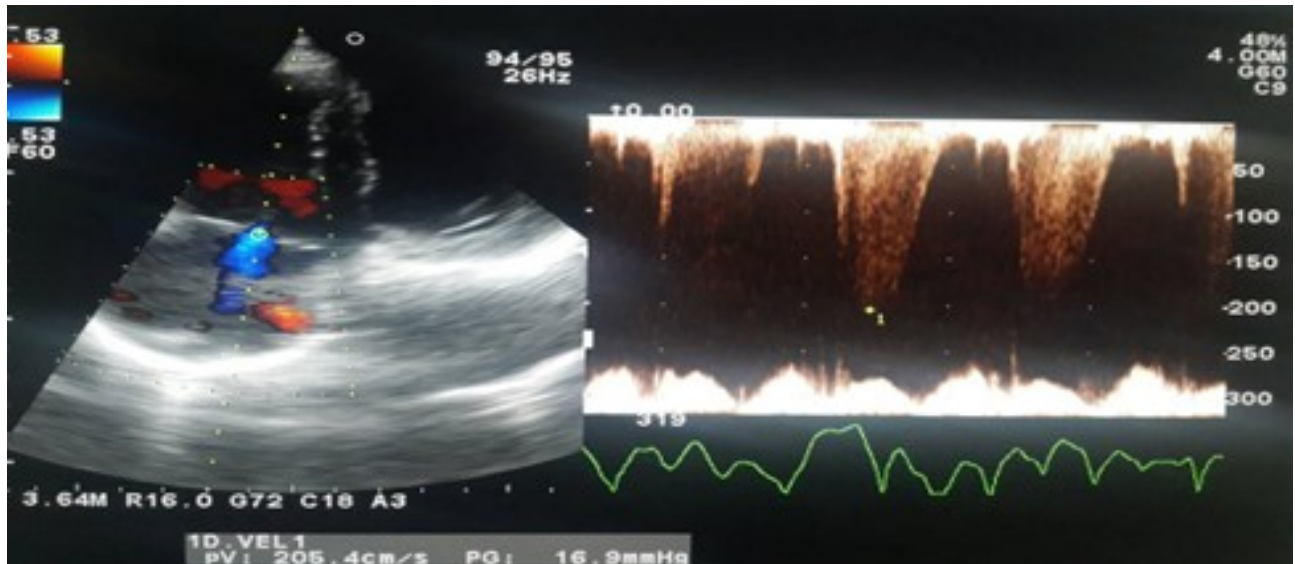


Figure 4: Ecocardiograma realizado a paciente que muestra fracción de eyección baja, (fuente propia de los autores).

En consecuencia, las pautas más recientes de la AAN recomiendan considerar el cierre del FOP (además de la terapia antiplaquetaria) para pacientes >60 años con evento vascular cerebral de apariencia embólica si una evaluación diagnóstica exhaustiva no es reveladora.⁴¹

INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardíaca afecta aproximadamente a 6 millones de estadounidenses y se espera que la prevalencia aumente notablemente a medida que la población envejece (Figura 4).⁴² Informes anteriores han estimado que la insuficiencia cardíaca está presente en el 10-24% de los pacientes con evento vascular cerebral, pero solo se atribuye como causa en el 9%.^{43,44} Esto probablemente se deba al hecho de que la insuficiencia cardíaca suele ir acompañada de factores de riesgo de evento vascular cerebral más tradicionales, como la fibrilación auricular, la diabetes, la hipertensión, la enfermedad de las arterias coronarias y la obesidad. La fibrilación auricular, en particular, se presenta con frecuencia junto con la insuficiencia cardíaca y, cuando se presentan juntas, se ha asociado con un aumento de cinco veces en el riesgo de evento vascular cerebral en comparación con la población general.⁴⁵ La presencia de FA representa una indicación clara para la terapia de anticoagulación después de un evento vascular cerebral isquémico.¹³ Sin embargo, existe evidencia limitada con respecto al riesgo de evento vascular cerebral en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal y si estos pacientes también pueden beneficiarse de la anticoagulación para reducir el riesgo de evento vascular cerebral.

La estasis regional, la disfunción endotelial, la hipercoagulabilidad y la alteración del flujo anterógrado se han asociado con disfunción ventricular izquierda y predisponen a los pacientes con insuficiencia cardíaca al desarrollo de trombos intracardíacos y embolización sistémica, incluso en ausencia de FA.⁴⁶ Por lo tanto, existe una justificación para el uso de anticoagulantes. En uno de los primeros estudios que exploró esto, más de 1500 pacientes con FEVI $\leq 35\%$ y ritmo sinusal fueron asignados aleatoriamente a warfarina, aspirina o

clopidogrel para la prevención primaria.⁴⁷ Aunque el estudio se terminó antes de tiempo debido a dificultades con la inscripción, se encontró que la warfarina reducía la incidencia de evento vascular cerebral no mortal en comparación con los antiplaquetarios, pero se acompañaba de una mayor incidencia de hemorragia grave. De manera similar, en el estudio más amplio Warfarin versus Aspirin Treatment in the Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF), más de 2300 pacientes con ritmo sinusal y FEVI $\leq 35\%$ fueron asignados aleatoriamente a terapia con warfarina o aspirina para la prevención primaria.

ATEROESCLEROSIS SUBESTENÓTICA

La relevancia de las lesiones ateroscleróticas de grandes arterias subestenóticas en la evaluación de posibles causas de evento vascular cerebral es incierta, ya que el término "clínicamente significativo" generalmente se reserva para las lesiones que causan una estenosis del 50% o más (Figura 5). Sin embargo, se aprecia cada vez más el riesgo de evento vascular cerebral asociado con placas de "alto riesgo" inestables, independientemente del grado asociado de estrechamiento luminal. A lo largo de las carótidas, la evidencia de ulceración, friabilidad, hemorragia intraplaca o trombo superpuesto sugieren lesiones con potencial de tromboembolismo y oclusión distal.⁵¹ En un análisis de imágenes que utilizó RMN de alta resolución en una cohorte de pacientes con evento vascular cerebral criptogénico, el 25% de los pacientes tenía evidencia de hemorragia intraplaca dentro de las lesiones carotídeas subestenóticas ipsilaterales a su evento vascular cerebral, mientras que no se encontraron lesiones en el lado contralateral.⁵² De manera similar, en un estudio más pequeño que combinó las modalidades de resonancia magnética con FDG-PET, las placas carotídeas complejas identificadas en la resonancia magnética mostraron una mayor captación del trazador en la PET y se encontraron más comúnmente ipsilaterales a las regiones de evento vascular cerebral isquémico.⁵³

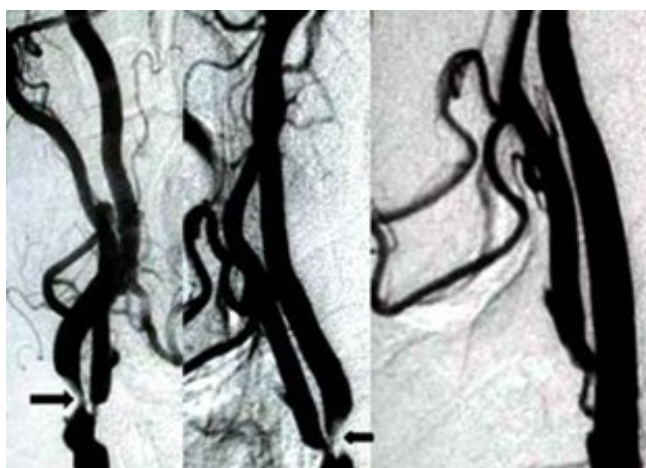


Figure 5: Stents usados en angioplastia carotidea, se aprecia estenosis marcada en la arteria carótida derecha. La arteriografía tras la colocación del stent muestra perfusión completa (fuente de los autores).

Determinar qué placas ateroscleróticas son propensas a romperse es un área emergente importante en la investigación de evento vascular cerebral. Las nuevas técnicas de resonancia magnética de alta resolución y contraste múltiple han sido capaces de identificar y caracterizar los componentes de la placa que predicen un evento vascular cerebral posterior (incluida la hemorragia intraplaca, los núcleos necróticos ricos en lípidos y las capas fibrosas delgadas/rotas) con alta fidelidad.⁵⁴ Además, los estudios en curso están evaluando el papel de la resonancia magnética de alta resolución en el control de la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia.^{54,55} Sin embargo, como el ensayo WASID no mostró ningún beneficio con el uso de warfarina sobre la aspirina para la enfermedad intracraneal sintomática y NASCET limitó los beneficios de la endarterectomía a pacientes con $\geq 50\%$ de estenosis extracraneal, la terapia antiplaquetaria, las estatinas en dosis altas y la modificación de los factores de riesgo siguen siendo estándar de atención para estas lesiones.^{13,56,57}

ATEROMA AÓRTICO

Las placas aórticas que son gruesas ($\geq 4\text{mm}$), que sobresalen o presentan componentes móviles se han asociado con evento vascular cerebral y un mayor riesgo de eventos vasculares.⁵⁸ Estas lesiones complejas pueden tener depósitos ateromatosos intrínsecos (que pueden romperse y embolizarse) o presentar superficies irregulares donde los trombos extrínsecos pueden acumularse y eventualmente embolizarse también. En un estudio, las placas $\geq 4\text{mm}$ se asociaron con un aumento de nueve veces en las probabilidades de evento vascular cerebral isquémico (IC95 % 3.3–25.2), incluso después de ajustar los factores de riesgo ateroscleróticos.⁵⁹ En un estudio de autopsia de pacientes con evento vascular cerebral isquémico, se observaron placas de arco aórtico ulcerado en el 61 % de los pacientes con evento vascular cerebral criptogénico frente a solo el 22 % de los pacientes con etiologías conocidas.⁶⁰

En un análisis emparejado anterior que examinó los efectos de las estatinas, la warfarina y la terapia antiplaquetaria en pacientes con placas aórticas graves, se encontró que las estatinas eran el único agente protector de los eventos embólicos posteriores (OR 0.3 IC95 % 0.2–0.6), vs warfarina (OR 0.7 IC95 % 0.4–1.2) y vs aspirina (OR 1.4 IC95 % 0.8–2.4).⁶² En otro estudio que examinó específicamente a pacientes con antecedentes de embolia sistémica en el contexto de ateroma móvil, se demostró que la warfarina es eficaz para reducir el riesgo de eventos vasculares recurrentes.⁷ Sin embargo, en el ensayo aleatorizado, abierto Aortic Arch Related Cerebral Hazard (ARCH) que comparó la terapia antiplaquetaria dual con warfarina en pacientes con placas $\geq 4\text{mm}$, se demostró que los antiplaquetarios duales reducen de manera no significativa las tasas de eventos vasculares en comparación con la anticoagulación [HR 0.76 (IC95 % 0.36–1.61)].⁶³ Pero los resultados no fueron concluyentes ya que el estudio se terminó antes de tiempo debido a la lentitud del reclutamiento. Por lo tanto, al igual que con la enfermedad carotídea subestenótica, el pilar de la prevención secundaria para pacientes con ateromas aórticos continúa siendo el manejo agresivo de la aterosclerosis sistémica (p. ej., terapia antiplaquetaria e hipolipemiente, control de la presión arterial y la glucemia, y abandono del hábito de fumar).¹³

NEOPLASIA MALIGNA OCULTA

Actualmente hay más de 13 millones de personas en los EE. UU. que viven con cáncer, y el evento vascular cerebral puede complicar el curso hasta en un 15 %.^{64,65} De todos los subtipos de evento vascular cerebral, se ha informado que el evento vascular cerebral criptogénico tiene la asociación más fuerte con la malignidad (que representa casi la mitad de todos los eventos vasculares cerebrales relacionados con el cáncer) y se asocia con una mayor gravedad, mayor mortalidad y mayores tasas de recurrencia.^{66,67} Actualmente no hay consenso sobre cuándo está indicada una evaluación de malignidad en un evento vascular cerebral criptogénico o consenso sobre el alcance de la evaluación. Sin embargo, varios estudios han investigado los marcadores clínicos asociados con el evento vascular cerebral relacionado con el cáncer que pueden ayudar con la estratificación del riesgo. En 2019, Nough et al. describió el "signo de los tres territorios radiográficos", sugestivo de malignidad oculta en pacientes que presentaban un evento vascular cerebral isquémico.⁶⁸ En su informe, la presencia de lesiones DWI coincidentes en los hemisferios bilaterales y la circulación posterior tuvo una especificidad del 96,4 % para el cáncer oculto en comparación con otras etiologías de evento vascular cerebral, incluida la FA. También se han descrito asociaciones con marcadores serológicos, incluidos niveles elevados de dímero D, CRP, fibrinógeno y VSG.⁶⁹ En 2014, Guo y sus colegas correlacionaron la combinación de infartos en múltiples territorios en imágenes junto con niveles de dímero D $\geq 0.55\text{mg/l}$ con una especificidad del 99.7 % y un valor predictivo positivo del 92.9 % para el evento vascular cerebral relacionado con el cáncer.⁷⁰ Por lo tanto, se debe considerar la malignidad oculta en la evaluación del evento vascular cerebral criptogénico en pacientes con evidencia de infartos en múltiples territorios vasculares, marcadores inflamatorios anormales y uno o más factores de alto riesgo relacionados con el paciente (p. ej., edad ≥ 65 años, pérdida

de peso inexplicable, tabaquismo o antecedentes familiares). Las pruebas iniciales pueden comenzar con un examen de detección de cáncer apropiado para la edad, así como con una tomografía computarizada del tórax, el abdomen y la pelvis. Sin embargo, en pacientes con malignidad conocida, la evaluación debe incluir (1) flebografía por ultrasonido de las extremidades superiores e inferiores (si hay un cortocircuito de derecha a izquierda) para evaluar una posible TVP, así como (2) ecocardiografía transesofágica (si el TTE no revela) para buscar evidencia de endocarditis marántica, como la presencia de cualquiera de estos hallazgos justificaría la terapia de anticoagulación.

Si está indicada la anticoagulación, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) había sido el tratamiento de primera línea preferido para el TEV relacionado con el cáncer dados los informes de mayor eficacia y perfil de seguridad en comparación con la terapia con warfarina.⁷¹ Sin embargo, en los últimos años, los anticoagulantes orales directos han recibido una atención considerable por su eficacia y facilidad de uso comparable. Las primeras investigaciones respaldaron el uso de agentes como rivaroxabán y edoxabán para la trombosis relacionada con el cáncer, pero se han visto limitadas por las preocupaciones sobre hemorragias graves.⁷² Sin embargo, un ensayo aleatorizado multinacional reciente que comparó apixabán con la HBPM, dalteparina, mostró la no inferioridad del ACOD sin un mayor riesgo de hemorragia mayor. Por lo tanto, apixaban puede considerarse como una alternativa a la HBPM para el tromboembolismo relacionado con el cáncer.⁹ Sin embargo, en ausencia de una fuente clara de embolia, la terapia antiplaquetaria sigue siendo el estándar de atención para pacientes con malignidad y evento vascular cerebral isquémico.

COVID-19

A fines de 2019, se informó por primera vez en Wuhan, China, de una nueva cepa de coronavirus que causaba una neumonía grave altamente contagiosa. En los meses siguientes, el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) se extendió por todo el mundo, desencadenando una pandemia mundial que, al 1 de marzo de 2021, infectó a más de 110 millones de personas y se cobró casi 2.5 millones de vidas.⁷³ Aunque la enfermedad respiratoria ha sido la manifestación más común de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), también se han descrito tasas más altas de tromboembolismo sistémico, incluido el evento vascular cerebral. Según un metanálisis de 30 estudios internacionales, el ictus tuvo una frecuencia notificada del 1.74% (IC95% 1.09-2.51%) en pacientes hospitalizados con COVID-19, en comparación con el 0.6%-0.8% citado en la población general.

Los mecanismos propuestos de evento vascular cerebral isquémico en pacientes con COVID-19 incluyen hipercoagulabilidad secundaria, lesión endotelial inmunomediada y liberación sistémica de citocinas.⁸⁰ A pesar de estos mecanismos teóricos, un número desproporcionado de estos eventos vasculares cerebrales se clasifican como criptogénicos. En otro metanálisis de 183 pacientes con evento vascular cerebral relacionado con COVID, el subtipo criptogénico fue el más

común y representó el 50.7% de los casos (el doble de la proporción de evento vascular cerebral en la mayoría de los estudios de población).⁸¹ Esto parece tener importancia pronóstica. En un estudio que comparó una cohorte de pacientes que presentaron un evento vascular cerebral durante el apogeo de la pandemia de 2020 con controles históricos un año antes, la tasa de evento vascular cerebral criptogénico fue significativamente mayor en pacientes infectados con COVID-19 (42.6% frente a 19.6%, $p < 0.001$) y se asoció con tasas más altas de mortalidad hospitalaria (38.1% frente a 7.8%, $p < 0.001$).⁸² En otro informe, los pacientes con evento vascular cerebral relacionado con COVID etiquetados como criptogénicos tenían un mayor riesgo de transformación hemorrágica (comparable a los subtipos cardioembólicos) y posiblemente tenían más probabilidades de ser dados de alta con mayor discapacidad ($p = 0.07$) a pesar de un funcionamiento premórbido similar.⁸³ Además, los pacientes con COVID-19 con evento vascular cerebral criptogénico tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad hospitalaria en comparación con otros subtipos [OR 2.27 (IC95% 1.01-5.08)]. El evento vascular cerebral criptogénico relacionado con COVID permaneció asociado de forma independiente con la mortalidad hospitalaria después de ajustar por edad, sexo y gravedad del evento vascular cerebral [ORa 5.16 (IC95% 1.41-18.87)].

Aunque la teoría de un estado hipercoagulable mediado por el sistema inmunitario en pacientes con COVID-19 ha atraído mucha atención como un posible mecanismo para el evento vascular cerebral isquémico (en particular, los eventos vasculares cerebrales que son criptogénicos), el vínculo fisiopatológico entre COVID y el aumento de la trombogénesis aún está bajo investigación.⁸⁴ Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado multiplataforma reciente sugieren que el tratamiento inicial con heparina terapéutica no fraccionada o de bajo peso molecular puede mejorar la supervivencia hospitalaria y reducir la necesidad de soporte cardiovascular y respiratorio en pacientes no críticos hospitalizados con COVID-19.⁸⁵ Están en curso dos ensayos adicionales que investigan la eficacia de la anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19 (NCT04345848, NCT04406389) y los resultados de estos estudios pueden ayudar a determinar las estrategias óptimas de prevención primaria y secundaria para este subgrupo emergente de pacientes con evento vascular cerebral.

DIRECCIONES FUTURAS Y CONCLUSIONES

Aunque fundamentalmente inespecífico, el evento vascular cerebral criptogénico representa un subtipo de evento vascular cerebral clínicamente importante que justifica una evaluación cuidadosa y personalizada. El riesgo de recurrencia para los pacientes con evento vascular cerebral criptogénico no es insignificante y se necesita más investigación para estratificar mejor a estos pacientes y reducir las tasas de eventos recurrentes. En consecuencia, la investigación actual en el área del evento vascular cerebral criptogénico tiene dos vertientes, con esfuerzos dirigidos a (1) reducir la proporción de evento vascular cerebral isquémicos clasificados como indeterminados y (2) resolviendo gran parte del desequilibrio clínico en el manejo médico que aún existe. Las áreas prometedoras de investigación en el diagnóstico de evento vas-

cular cerebral incluyen el análisis histopatológico de coágulos (que correlaciona la composición de glóbulos rojos y plaquetas con las fuentes probables de embolización) y el perfil genético con ARN expresado en las células sanguíneas en el momento del inicio del evento vascular cerebral.^{86–88} Ambos tienen el potencial de servir como nuevos biomarcadores para ayudar a delinear los subtipos de evento vascular cerebral a nivel celular y molecular, respectivamente. Además, los ensayos clínicos que evalúan la seguridad y la eficacia de la anticoagulación en pacientes seleccionados con ESUS, evento vascular cerebral relacionado con COVID y evento vascular cerebral en el contexto de una neoplasia maligna están en curso y los resultados pueden brindar orientación adicional sobre el manejo óptimo. Con suerte, estos esfuerzos y futuras investigaciones nos brindarán una mejor comprensión de estos mecanismos ocultos y mejorarán las estrategias de prevención secundaria.

FINANCIAMIENTO

No se obtuvo ningún financiamiento externo para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el desarrollo o publicación de este manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] Ornello, R., Degan, D., Tiseo, C., Di Carmine, C., Perciballi, L., Pistoia, F., Carolei, A., Sacco, S. (2018). Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes. *Stroke*, 49(4), 814–819. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020031>
- [2] Kappelle, L. J., Adams, Jr., H. P., Torner, J. C., Bendixen, B. H. (1993). Physician Attitudes towards Acute Stroke – A Comparison of Primary Care Physicians in Iowa and The Netherlands. *Cerebrovascular Diseases*, 3(6), 364–369. <https://doi.org/10.1159/000108732>
- [3] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502–508. doi: 10.1159/000210433.
- [4] Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979–2984. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.490896.
- [5] Hart RG, Diener H-C, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *The Lancet Neurology*. 2014;13(4):429–438. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
- [6] 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):903–913. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
- [7] Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1906–1917. doi: 10.1056/NEJMoa1813959.
- [8] Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2191–2201. doi: 10.1056/NEJMoa1802686.
- [9] Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
- [10] Mas, J., Guillon, B., Charles-Nelson, A., Domingo, V., Derex, L., Massardier, E., Arquizan, C., et al. (2021). Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial. The CLOSE-MIG study. *European Journal of Neurology*, 28(8), 2700–2707. <https://doi.org/10.1111/ene.14892>
- [11] Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377(11):1033–1042. doi: 10.1056/NEJMoa1707404.
- [12] Lee PH, Song JK, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim DH, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2335–2342. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
- [13] 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: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
- [14] Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377–387. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70027-X.
- [15] Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Cappucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129(21):2094–2099. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825.
- [16] 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(26):2478–2486. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
- [17] Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2014;370(26):2467–2477. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
- [18] Favilla CG, Ingala E, Jara J, Fessler E, Cucchiara B, Messe SR, et al. Predictors of finding occult atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2015;46(5):1210–1215. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007763.
- [19] Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Kano H, Matsuno S, Takai H, et al. Usefulness of frequent supraventricular extrasystoles and a high CHADS2 score to predict first-time appearance of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2013;111(11):1602–1607. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.335.

- [20] Diederichsen SZ, Haugan KJ, Brandes A, Graff C, Krieger D, Kronborg C, et al. Incidence and predictors of atrial fibrillation episodes as detected by implantable loop recorder in patients at risk: from the LOOP study. *Am Heart J*. 2020;219:117–127. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.009.
- [21] Marks D, Ho R, Then R, Weinstock JL, Teklemariam E, Kakadia B, et al. Real-world experience with implantable loop recorder monitoring to detect subclinical atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke: the value of p wave dispersion in predicting arrhythmia occurrence. *Int J Cardiol*. 2021;327:86–92. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.019.
- [22] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(2):120–129. doi: 10.1056/NEJMoa1105575.
- [23] Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014;82(8):716–724. doi: 10.1212/WNL.0000000000000145.
- [24] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [25] Kamel H, O’Neal WT, Okin PM, Loehr LR, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic left atrial abnormality and stroke subtype in the atherosclerosis risk in communities study. *Ann Neurol*. 2015;78(5):670–678. doi: 10.1002/ana.24482.
- [26] Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, Oluleye OW, Gottesman RF, Lutsey PL, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2013;44(4):961–967. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000173.
- [27] Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 2015;46(6):1488–1493. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008711.
- [28] Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, Eckstein J, Mundl H, Epstein AE, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2019;76(7):764–773. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0617.
- [29] Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*. 2005;112(7):1063–1072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524371.
- [30] Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40(7):2349–2355. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.
- [31] Cabanes L, Mas JL, Cohen A, Amarenco P, Cabanes PA, Oubary P, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography. *Stroke*. 1993;24(12):1865–1873. doi:10.1161/01.str.24.12.1865
- [32] Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81(7):619–625. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
- [33] Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Pionti P, Materazzo C, et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18(5):343–348. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.12.001.
- [34] Yang, X., Wang, H., Wei, Y., Zhai, N., Liu, B., Li, X. (2020). Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography. *BioMed research international*, 2020, 8701759. <https://doi.org/10.1155/2020/8701759>.
- [35] Cramer SC, Rordorf G, Maki JH, Kramer LA, Grotta JC, Burgin WS, et al. Increased pelvic vein thrombi in cryptogenic stroke: results of the Paradoxical Emboli from Large Veins in Ischemic Stroke (PELVIS) study. *Stroke*. 2004;35(1):46–50. doi: 10.1161/01.STR.0000106137.42649.AB.
- [36] Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol*. 1997;80(8):1066–1069. doi: 10.1016/S0002-9149(97)00604-8.
- [37] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med*. 2012;366(11):991–999. doi: 10.1056/NEJMoa1009639.
- [38] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1083–1091. doi: 10.1056/NEJMoa1211716.
- [39] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1092–1100. doi: 10.1056/NEJMoa1301440.
- [40] De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous closure versus medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;168(5):343–350. doi: 10.7326/M17-3033.
- [41] Messe SR, Gronseth GS, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2020;94(20):876–885. doi: 10.1212/WNL.00000000000009443.
- [42] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254–e743. doi: 10.1161/CIR.0000000000000950.

- [43] Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(10):2977–2982. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628479.
- [44] Pullicino P, Homma S. Stroke in heart failure: atrial fibrillation revisited? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(1):1–2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.09.002.
- [45] Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, et al. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;248:182–187. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.07.056.
- [46] Lip, G. Y., Ponikowski, P., Andreotti, F., Anker, S. D., Filipatos, G., Homma, S., Morais, J., Pullicino, P., Rasmussen, L. H., Marin, F., Lane, D. A., ESC Task Force (2012). Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *European journal of heart failure*, 14(7), 681–695. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs073>
- [47] Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119(12):1616–1624. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.801753.
- [48] Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859–1869. doi: 10.1056/NEJMoa1202299.
- [49] Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghiuade M, et al. Rivaroxaban in patients with heart failure, sinus rhythm, and coronary disease. *N Engl J Med*. 2018;379(14):1332–1342. doi: 10.1056/NEJMoa1808848.
- [50] Mehra MR, Vaduganathan M, Fu M, Ferreira JP, Anker SD, Cleland JGF, et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3593–3602. doi: 10.1093/eurheartj/ehz427.
- [51] Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI—initial results. *Stroke*. 2006;37(3):818–823. doi: 10.1161/01.STR.0000204638.91099.91.
- [52] Gupta A, Gialdini G, Lerario MP, Baradaran H, Giambro-ne A, Navi BB, et al. Magnetic resonance angiography detection of abnormal carotid artery plaque in patients with cryptogenic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e002012. doi.org/10.1161/JAHA.115.002012.
- [53] Hyafil, F., Schindler, A., Sepp, D., Obenhuber, T., Bayer-Karpinska, A., Boeckh-Behrens, T., Höhn, S., Hacker, M., Nekolla, S. G., Rominger, A., Dichgans, M., Schwaiger, M., Saam, T., Poppert, H. (2016). High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined (18)F-FDG PET/MR imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43(2), 270–279. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3201-8>
- [54] Kassem M, Florea A, Mottaghy FM, van Oostenbrugge R, Kooi ME. Magnetic resonance imaging of carotid plaques: current status and clinical perspectives. *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1266. doi: 10.21037/atm-2020-cass-16.
- [55] Brinjikji W, Lehman VT, Kallmes DF, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, et al. The effects of statin therapy on carotid plaque composition and volume: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroradiol*. 2017;44(4):234–240. doi: 10.1016/j.neurad.2016.12.004.
- [56] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1305–1316. doi: 10.1056/NEJMoa043033.
- [57] Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. (1996). *The Lancet*, 347(9015), 1591–1593. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91077-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91077-6)
- [58] Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):408–414. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00806-3.
- [59] Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1474–1479. doi: 10.1056/NEJM199412013312202.
- [60] Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Hauw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1992;326(4):221–225. doi: 10.1056/NEJM199201233260402.
- [61] Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Francescone S, Rosenzweig BP, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol*. 2002;90(12):1320–1325. doi: 10.1016/S0002-9149(02)02870-9.
- [62] Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):134–138. doi: 10.1016/S0735-1097(97)00449-X.
- [63] Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014;45(5):1248–1257. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004251.
- [64] Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 1985;64(1):16–35. doi: 10.1097/00005792-198501000-00002.
- [65] Howlader, N., Cronin, K. A., Kurian, A. W., Andridge, R. (2018). Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *American Society of Preventive Oncology*, 27(6), 619–626. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0627>
- [66] Kneihsl M, Enzinger C, Wunsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol*. 2016;263(1):150–156. doi: 10.1007/s00415-015-7954-6.

- [67] Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: a review of an underappreciated pathology. *Ann Neurol*. 2018;83(5):873–883. doi: 10.1002/ana.25227.
- [68] Nouh AM, Staff I, Finelli PF. Three Territory Sign: An MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome) *Neurol Clin Pract*. 2019;9(2):124–128. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000603.
- [69] Dardiotis, E., Aloizou, A. M., Markoula, S., Siokas, V., Tsarouhas, K., Tzanakakis, G., Libra, M., Kyritsis, A. P., Brotis, A. G., Aschner, M., Gozes, I., Bogdanos, D. P., Spandidos, D. A., Mitsias, P. D., Tsatsakis, A. (2019). Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *International journal of oncology*, 54(3), 779–796. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4669>
- [70] Guo YJ, Chang MH, Chen PL, Lee YS, Chang YC, Liao YC. Predictive value of plasma (D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(4):e249–e254. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.022.
- [71] Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):e566–e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5.
- [72] Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
- [73] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533–534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- [74] Siow, I., Lee, K. S., Zhang, J. J. Y., Saffari, S. E., Ng, A., Young, B. (2021). Stroke as a Neurological Complication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Incidence, Outcomes and Predictors. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 30(3), 105549. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105549>
- [75] Boehme AK, Luna J, Kulick ER, Kamel H, Elkind MSV. Influenza-like illness as a trigger for ischemic stroke. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(4):456–463. doi: 10.1002/acn3.545.
- [76] Elkind MS, Tondella ML, Feikin DR, Fields BS, Homma S, Di Tullio MR. Seropositivity to Chlamydia pneumoniae is associated with risk of first ischemic stroke. *Stroke*. 2006;37(3):790–795. doi: 10.1161/01.STR.0000202624.89869.e9.
- [77] Ohland, J., Warren-Gash, C., Blackburn, R., Mølbak, K., Valentiner-Branth, P., Nielsen, J., Emborg, H. D. (2020). Acute myocardial infarctions and stroke triggered by laboratory-confirmed respiratory infections in Denmark, 2010 to 2016. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(17), 1900199. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.1900199>
- [78] Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611–2618. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
- [79] Merkler, A. E., Parikh, N. S., Mir, S., Gupta, A., Kamel, H., Lin, E., Lantos, J., Schenck, E. J., Goyal, P., Bruce, S. S., Kahan, J., Lansdale, K. N., LeMoss, N. M., Murthy, S. B., Stieg, P. E., Fink, M. E., Iadecola, C., Segal, A. Z., Cusick, M., Champion, T. R., Jr, ... Navi, B. B. (2020). Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA neurology*, 77(11), 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.273>.
- [80] Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol*. 2020;99(9):1953–1965. doi: 10.1007/s00277-020-04182-4.
- [81] Yamakawa, M., Kuno, T., Mikami, T., Takagi, H., Gronseth, G. (2020). Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(12), 105288. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105288>
- [82] Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;51(7):2002–2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.
- [83] Ramos-Araque ME, Siegler JE, Ribo M, Requena M, Lopez C, de Lera M, et al. Stroke etiologies in patients with COVID-19: the SVIN COVID-19 multinational registry. *BMC Neurol*. 2021;21(1):43. doi: 10.1186/s12883-021-02075-1.
- [84] South K, McCulloch L, McColl BW, Elkind MS, Allan SM, Smith CJ. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J Stroke*. 2020;15(7):722–732. doi: 10.1177/1747493020943815.
- [85] ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler, P. R., Goligher, E. C., Berger, J. S., Neal, M. D., McVerry, B. J., Nicolau, J. C., Gong, M. N., Carrier, M., Rosenson, R. S., Reynolds, H. R., Turgeon, A. F., Escobedo, J., Huang, D. T., Bradbury, C. A., Houston, B. L., Kornblith, L. Z., Kumar, A., ... Zarychanski, R. (2021). Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 385(9), 790–802. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
- [86] Nouh A, Mehta T, Hussain M, Song X, Ollenschlegler M. Clot composition of embolic strokes of undetermined source: a feasibility study. *BMC Neurol*. 2020;20(1):383. doi: 10.1186/s12883-020-01969-w.
- [87] Falcione S, Kamtchum-Tatuene J, Sykes G, Jickling GC. RNA expression studies in stroke: what can they tell us about stroke mechanism? *Curr Opin Neurol*. 2020;33(1):24–29. doi: 10.1097/WCO.0000000000000786.
- [88] Dykstra-Aiello, C., Sharp, F. R., Jickling, G. C., Hull, H., Hamade, F., Shroff, N., Durocher, M., Cheng, X., Zhan, X., Liu, D., Ander, B. P., Stamova, B. S. (2020). Alternative Splicing of Putative Stroke/Vascular Risk Factor Genes Expressed in Blood Following Ischemic Stroke Is Sexually Dimorphic and Cause-Specific. *Frontiers in neurology*, 11, 584695. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.584695>.