



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con enfermedad vascular cerebral
de origen cardioembólico sin fibrilación auricular**

PRESENTA:

EVA FERNANDA RODRÍGUEZ GONZÁLEZ

Residente de tercer año de la especialidad de cardiología

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. LUIS MANUEL LÓPEZ GÓMEZ

DRA. ANGÉLICA RUIZ FRANCO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

TITULAR DE ENSEÑANZA

Dr. Jaime Mellado Abrego

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

Dr. Ismael Hernández Santamaría

ASESOR DE TESIS

Dr. Luis Manuel López Gómez

ASESOR DE TESIS

Dra. Angélica Ruiz Franco

Dr. Jesús Chacón Sánchez

DEDICATORIA

A mis padres, quienes siempre han confiado en mí y me han dado más de lo necesario. Siempre con gran amor y apoyo incondicional me han enseñado a conducirme en la vida con honradez, disciplina y valores.

Para Alfredo, quien me ha brindado amor, fortaleza y ánimos y quien ha sido mi mayor compañía en este camino.

A mi hermano quien a pesar de estar lejos siempre cuanto con su apoyo cuando es necesario.

A mis amigos y compañeros con quienes la convivencia por largos años nos ha hecho familia, con quienes compartí estudio, diversión, enseñanza, llanto y esfuerzo. Espero seguir frecuentándolos.

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que de alguna manera fueron parte de mi camino (pacientes, colegas, amigos, personal del hospital).

Al Dr. Dr. Ismael Hernández Santamaría por brindarme la oportunidad de estar en este grupo selecto de especialistas

A los maestros de vida y academia que han estado presentes desde el inicio de este viaje, iniciando por el Dr. Ismael Hernández, Dr. Luis López, Dr. Eduardo Uruchurtu, Dr. Horacio Pérez, Dra. Leticia Castellanos, Dr. Mariano Esquivel, Dr. Octavio Medel, Dr. Luis Fausto, Dr. Rabindranath Benítez, Dr. Juan Almanza y al Dr. Leobardo Valle, por sus enseñanzas, amistad, ejemplo y buen trato.

A mis amigos y compañeros, con quienes conviví como una segunda familia: Dr. Luis Arias, Dr. Raúl Hernández, Dr. Carlos Alcocer, Dra. Jessica Amador, Dr. Miguel Chagoya, Dr. Miguel Pineda, Dr. Rubén Nicolás, Dr. Francisco Ixta, Dr. Martin Hidalgo, Dr. Héctor Mondragón. Dr. Erik Briceño, Dr. Leibnitz Tapia, Dr. Josué Sandoval.

A mis asesores de tesis, por su tiempo y paciencia empezando por el Dr. Jesús Chacón Sánchez, Dra. Angélica Ruiz y Dr. Luis López.

Al hospital Juárez de México por brindarme la oportunidad de formarme como cardióloga clínico.

CONTENIDO

I.	RESUMEN DE LA INVESTIGACION.....	6
II.	INTRODUCCION.....	7
III.	GENERALIDADES.....	8
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	13
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
VI.	HIPOTESIS.....	14
VII.	OBJETIVOS.....	15
VIII.	METODOLOGIA.....	16
IX.	RESULTADOS.....	21
X.	DISCUSION.....	29
XI.	CONCLUSIONES.....	31
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	37

I. RESUMEN

Objetivo

Determinar las asociaciones entre las medidas de estructura / función cardíaca del ecocardiograma transtorácico con enfermedad vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin fibrilación auricular.

Métodos

Diseño de investigación.

Es un estudio observacional de casos y controles, retrospectivo. Se llevo a cabo en un solo centro, se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica aguda de origen cardioembólico y que cuenten con un ecocardiograma transtorácico. Con el fin de determinar si existe una relación significativa entre la exposición a un factor tamaño de la aurícula izquierda y los índices de disfunción de la válvula y la presencia de una de una determinada enfermedad (evento vascular cerebral de origen cardioembólico).

Resultados

Se incluyeron en el estudio una población de 160 pacientes, con un promedio de edad de 57.1 años, una desviación estándar de 15.8, una mediana de 56, moda de 55.0, mínima de 18.0 y máxima de 88. En los modelos ajustados (odds ratio, intervalo de confianza del 95%), estableciendo una posible relación entre los cambios estructurales y el evento vascular cerebral cardioembólico, sin P significativamente estadística.

Conclusiones

Los cambios estructurales cardíacos independientes de la FA y detectables en TTE pueden estar en la vía causal de eventos vasculares cerebrales cardioembólicos. Se requiere mas estudios para la clara asociación.

II. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la enfermedad vascular cerebral (EVC) es la segunda causa de muerte¹. La EVC incrementó tres veces más en países de ingresos medios y bajos (4.85 millones de muertes) en comparación con los países de ingresos altos (1.6 millones de muertes), durante el período 1990 a 2013².

En el caso de México, país de ingresos medios, la incidencia acumulada de EVC de acuerdo al estudio BASID fue 232.3 casos por 100,000 personas³. Un factor que aumenta el riesgo de muerte post-EVC es la recurrencia, la cual durante el primer año oscila entre el 6% y 25%^{4 5 6 7}.

Además, de acuerdo a la Asociación Nacional de EVC (NSA, por sus siglas en inglés) durante los primeros 5 años post-EVC, 2 de cada 10 mujeres y 4 de cada 10 hombres experimentan un EVC recurrente⁸.

El estudio de la recurrencia post-EVC ha cobrado interés en los últimos años, ya que además de incrementar la mortalidad, tiene impacto en la discapacidad, aumenta la solicitud de servicios de salud y genera pérdidas económicas⁶. Aunado a lo anterior, la EVC es la principal causa de discapacidad en adultos, en países desarrollados⁹, debido a que genera secuelas físicas, cognitivas, conductuales y emocionales¹⁰.

En México, país de ingresos medios, la EVC fue la sexta causa de muerte en 2015¹¹. Además, aproximadamente 56% de las personas que sobreviven a la EVC presentan discapacidad grave hasta 30 días después del evento agudo¹².

III. GENERALIDADES

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es un déficit neurológico súbito causado por alteraciones en la circulación cerebral.

La EVC de acuerdo a su naturaleza se clasifica en isquémico y hemorrágico.

1. El tipo isquémico se caracteriza por la disminución del aporte sanguíneo al tejido cerebral consecuencia de la obstrucción de alguna arteria o vena.
2. El tipo hemorrágico ocurre tras la ruptura de algún vaso^{1 13}.

La EVC isquémica y hemorrágica se presenta de forma aguda, sin embargo, ambas son producto de la exposición prolongada a factores de riesgo como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, abuso en el consumo de alcohol y trastornos inmunológicos, principalmente¹⁴.

La EVC es “el disturbio de la función cerebral caracterizado por la presencia espontánea de signos neurológicos focales o globales que persisten más de 24 horas o cuyo desenlace es la muerte, sin otra causa que la vascular^{15 16}”.

La EVC isquémica es consecuencia de la oclusión de las arterias cerebrales por la formación de trombos o procesos embólicos¹⁷ de acuerdo a la clasificación Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST, por sus siglas en inglés) se reconocen 5 subtipos de EVC isquémica¹⁸:

1. Aterotrombótica
2. Cardioembólico

3. Infarto lacunar
4. Causa inhabitual
5. Origen indeterminado

El diagnóstico de EVC isquémica se realiza en primera instancia por la distinción de manifestaciones clínicas como alteraciones del lenguaje, del campo visual, pérdida de sensibilidad y debilidad hemicorporal¹⁹. Adicionalmente, el diagnóstico se confirma con estudios de imagen entre los que se incluyen:²⁰

1. Tomografía axial computarizada (TAC)
2. Imagen de resonancia magnética (IRM)

Entre la enfermedad cerebrovasculares de causa indeterminada, las distinciones adicionales útiles son entre las que son criptogénicas después de la evaluación estándar y las que son criptogénicas después de una evaluación adicional y especializada, y entre las que son "altamente criptogénicas" (es decir, sin una causa probable ni una posible descubierta) y aquellas "de origen posiblemente determinado" (es decir, sin causas probables, pero una o más posibles identificadas).

Los mecanismos criptogénicos representan entre el 10 y el 40% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos²¹. En general, el porcentaje de accidentes cerebrovasculares isquémicos que se clasifican como criptogénicos ha disminuido con el tiempo a medida que avanzan las pruebas de diagnóstico, de 40% en la década de 1970 a 10 a 15% hoy en día para accidentes

cerebrovasculares altamente criptogénicos en centros avanzados que realizan extensas pruebas^{22 23}.

Sin embargo, el accidente cerebrovascular que es criptogénico después de una evaluación diagnóstica estándar sigue siendo un desafío clínico común, ya que representa del 20 al 30% de todos los accidentes cerebrovasculares isquémicos²⁴.

Las causas determinadas más comunes de accidente cerebrovascular isquémico, identificadas durante la evaluación inicial de rutina, son la aterosclerosis de las arterias grandes, el cardioembolismo y la enfermedad de los pequeños vasos, cada uno de los cuales representa aproximadamente el 25% de los casos²⁵. En pacientes con accidente cerebrovascular isquémico que se considera criptogénico después de la evaluación estándar, las causas que se encuentran más a menudo después de las pruebas más especializadas incluyen aterosclerosis oculta, incluidas placas no detectables pero inestables en sitios intracraneales y cervicales, o placas estenosantes en los orígenes torácicos de las arterias carótida común y torácica vertebral; arteriopatías no ateroscleróticas, como disección o vasculitis; estados hipercoagulables; cardioembolismo de fuentes de grado medio, como fibrilación auricular paroxística de baja carga o cardiomiopatía dilatada de grado moderado; y embolia paradójica²⁶. Los ictus embólicos de fuente indeterminada se definen operativamente como infartos cerebrales no lacunares sin estenosis arterial proximal sustancial o fuentes cardioembólicas principales, y representan 80 a 90% de todos los ictus isquémicos criptogénicos²⁴. La edad del paciente influye en la probabilidad de varias causas. En los adultos jóvenes de 18 a 30 años de edad, la disección es más común, pero las trombofilias y la

enfermedad cardíaca congénita también son causas notables. En personas de 31 a 60 años de edad, la aterosclerosis de inicio temprano y la enfermedad cardíaca estructural adquirida son cada vez más frecuentes. En pacientes mayores de 60 años, la fibrilación auricular oculta se vuelve más frecuente²⁷.

El accidente cerebrovascular criptogénico es un diagnóstico de exclusión al que se llega al descartar causas conocidas. En la práctica contemporánea, la evaluación de rutina del paciente con accidente cerebrovascular isquémico incluye varios componentes. Las características topográficas del accidente cerebrovascular (ubicación del infarto, volumen y multiplicidad) se evalúan mediante una MRI del cerebro, incluidas las secuencias de difusión (que son más sensibles a pequeñas lesiones y lesiones en el tronco cerebral y el cerebelo) o tomografía computarizada (TC) del cerebro (cuando la resonancia magnética no está disponible). Las características topográficas proporcionan importantes claves etiológicas: los infartos en múltiples territorios sugieren émbolos de una fuente de aorto-cardíaco proximal; los infartos de diferentes edades en un solo territorio sugieren embolias de origen arterial; los infartos a lo largo de las fronteras entre los territorios de la arteria cerebral sugieren hipotensión sistémica o émbolos múltiples; y un infarto pequeño y profundo, junto con hiperintensidades de materia blanca, sugiere una enfermedad intrínseca de los vasos pequeños.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) de rutina se ha utilizado principalmente en el abordaje diagnóstico del ictus agudo para descartar un trombo cardíaco o vegetación séptica entre aquellos en los que se sospecha un ictus cardioembólico (CES). Sin embargo, las guías²⁸ de accidentes cerebrovasculares recientes

cuestionan la monitorización prolongada de la fibrilación auricular (FA) y el uso rutinario de ETT debido a la falta de evidencia acerca de las características estructurales observadas por ETT y cómo se deben interpretar, especialmente con respecto a la etiología del accidente cerebrovascular.

Como se conocen los beneficios de la anticoagulación post-ictus para fibrilación auricular²⁹, la investigación se ha centrado en la duración del seguimiento y la elección del anticoagulante. La etiología de los accidentes cerebrovasculares de apariencia embólica, ha sido recientemente el foco de una evaluación más extensa, con varios estudios que identifican marcadores que podrían indicar una etiología cardíaca para algunos, como el crecimiento de aurícula izquierda, disfunción diastólica y valvulopatía mitral³⁰. y pro-BNP³¹.

La presencia de enfermedad cardíaca estructural se evalúa mediante ecocardiografía. La ETT es mejor para la obtención de imágenes ventriculares, se usa inicialmente en pacientes con enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva u otra enfermedad ventricular evidente desde la historia clínica o el electrocardiograma (ECG). La ecocardiografía transesofágica es mejor en la visualización de aurículas y arco aórtico, se prefiere en pacientes con infarto no lacunar y sin evidencia de enfermedad ventricular y como prueba adicional en pacientes con resultados de ETT no concluyentes. La ecocardiografía transesofágica identifica anomalías potencialmente importantes en aproximadamente 50 a 75% de los pacientes jóvenes con accidente cerebrovascular criptogénico, incluyendo foramen oval permeable, aneurisma del septum interauricular, endocarditis, aterosclerosis aórtica, disfunción regional de la

pared del miocardio, dilatación auricular izquierda y trombos auriculares^{32 33}.

Las diversas fuentes de bajo riesgo son el presunto origen de los tromboémbolos que causan infartos cerebrales de origen indeterminado, incluida la disfunción ventricular izquierda leve, la calcificación del anillo mitral, la fibrilación auricular paroxística de baja carga, la persistencia de foramen oval y placas ateroscleróticas no estenosantes en arterias cervicales e intracraneales.

Los beneficios relativos de la anticoagulación versus el tratamiento antiplaquetario no se han establecido bien para ninguna de estas entidades³⁴.

IV. JUSTIFICACIÓN

No existe suficiente evidencia que identifique el grupo de pacientes que puede beneficiarse con anticoagulación plena, en el contexto de enfermedad vascular cerebral isquémica aguda, de posible etiología cardioembólica, sin evidencia electrocardiográfica de fibrilación auricular.

Contar con evidencia de daño estructural específico, que predisponga a enfermedad vascular de origen cardioembólico, puede ayudar a la toma de decisiones, para identificar el grupo que se beneficie de anticoagulación o terapia antitrombótica.

La confirmación de estos resultados podría tener implicaciones para el uso futuro de la ecocardiografía transtorácica y las decisiones sobre el tratamiento antitrombótico versus anticoagulante.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre tamaño de la aurícula izquierda y los índices de disfunción de la válvula con el evento vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin antecedente de fibrilación auricular?

VI. HIPÓTESIS

El tamaño de la aurícula izquierda y los índices de disfunción de la válvula se encuentran asociados con el evento vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin antecedentes de fibrilación auricular.

Hipótesis nula:

■ $H_0: p_1 = p_2$

Hipótesis alternativa:

■ $H_1: p_1 \neq p_2$

VII. OBJETIVOS

Objetivo general.

1. Determinar la asociación entre el tamaño de la aurícula izquierda y los índices de disfunción de la válvula con el evento vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin antecedentes de fibrilación auricular.

Objetivos específicos.

1. Determinar la asociación entre crecimiento auricular izquierdo con enfermedad vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin fibrilación auricular.
2. Determinar la asociación entre la disfunción diastólica con el evento vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin fibrilación auricular.
3. Determinar la asociación entre engrosamiento de las paredes de ventrículo izquierdo con la enfermedad vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin fibrilación auricular.
4. Determinar la asociación entre fracción de eyección y el evento vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin fibrilación auricular.
5. Determinar la asociación entre disfunción valvular mitral y el evento vascular cerebral de origen cardioembólico en pacientes sin fibrilación auricular.

VIII. MATERIAL Y METODOS

Diseño de investigación. Observacional de casos y controles, Retrospectivo.

Características donde se realizará el estudio. El estudio se llevará a cabo en un de forma colaborativa entre los servicios de Cardiología clínica y la Clínica de

Eventos Vasculares del Hospital Juárez de México que es un centro integral y terciario de referencia para el accidente cerebrovascular.

Universo de estudio. Pacientes adultos admitidos en el Hospital Juárez de México, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica aguda de origen cardioembólico y que cuenten con un ecocardiograma transtorácico.

Muestra

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con el fin de determinar si existe una relación significativa entre la exposición a un factor tamaño de la aurícula izquierda y los índices de disfunción de la válvula y la presencia de una determinada enfermedad (evento vascular cerebral de origen cardioembólico).

Calculamos el tamaño de muestra necesario para contrastar la hipótesis de que el OR sea igual a 2.

$$OR = w = \frac{p_1(1-p_2)}{p_2(1-p_1)} \Rightarrow wp_2(1-p_1) = p_1(1-p_2) \Rightarrow p_1(1-p_2+wp_2) = wp_2 \Rightarrow$$
$$\Rightarrow p_1 = \frac{wp_2}{(1-p_2)+wp_2}$$

Fórmula empleada en la comparación de dos proporciones, asumiendo aquí que las proporciones esperadas son p_1 y p_2 .

a) Para conocer la magnitud de la diferencia a detectar, que tenga interés clínicamente relevante conocemos previamente los siguientes tres parámetros:

- Una idea del valor aproximado del Odds ratio que se desea estimar (w)
- La frecuencia de la exposición entre los casos (p_1)
- La frecuencia de la exposición entre los controles (p_2)

b) La seguridad con la que se desea trabajar (α), o riesgo de cometer un error de tipo I. 95% ($\alpha = 0,05$).

c) El poder estadístico ($1-\beta$) que se quiere para el estudio, o riesgo de cometer un error de tipo II. $\beta = 0,2$, es decir, un poder del 80%.

Con estos datos, realizamos un planteamiento bilateral, para el cálculo del tamaño muestral utilizando la siguiente expresión:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$ y los valores $z_{1-\alpha/2}$ y $z_{1-\beta}$ son valores que se obtienen de la distribución normal en función de la seguridad y el poder elegidos para el estudio.

Para una seguridad de un 95% y un poder estadístico del 80% se tiene que $z_{1-\alpha/2} = 1,96$ y $z_{1-\beta} = 0,84$, para tamaño muestral igual para casos y controles.

De acuerdo con lo expuesto con anterioridad, conocemos los siguientes parámetros:

- Frecuencia de exposición entre los controles: 0.16
- Odds ratio previsto: 2.00
- Nivel de seguridad: 0.95%
- Poder estadístico: 0.80%
- Número de controles por caso 4

Para nuestro estudio el número de casos y controles no esté balanceado, por lo que la expresión anterior fue modificada.

Denotando ahora por n el número de casos y por m el número de controles la fórmula a aplicar sería:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde $c = m/n$ es el número de controles por cada caso.

Así, el número de controles vendría dado por $m = c \times n$.

Para el cálculo del tamaño de la muestra en el caso de que el diseño corresponda a un estudio de casos y controles independientes.

Para el estudio se decidió reunir un número mayor de controles que de casos con el objeto de incrementar el poder estadístico. En el presente estudio se planea obtener cuatro controles por caso, y se asume que el odds ratio a detectar es aproximadamente igual a 2.

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$n = \frac{\left[1.96 \sqrt{(4+1) \times 0,565 \times (1-0,565)} + 0.84 \sqrt{(4 \times 0.73) \times (1-0.73) + 0.4 \times (1-0.4)} \right]^2}{2 \times (0.73 - 0.4)^2} = 32$$

Por tanto, se necesita estudiar a un grupo de $n=32$ casos (pacientes con la presencia de enfermedad vascular cerebral de origen cardioembólico) y $m=4 \times 32=128$ controles para para detectar como significativo un valor del odds ratio de 2.

Muestreo

Se seleccionan individuos del universo de forma totalmente aleatoria. Esto implicó que todos los individuos tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados en mi muestra.

El muestreo empleado para este estudio es de tipo probabilístico; se seleccionan individuos del universo de forma totalmente aleatoria. Esto implicó que todos los individuos tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados mediante el siguiente procedimiento:

- 1) Se asignó un número a cada uno de los sujetos registrados en la base de datos de la Clínica de Eventos Vasculares cerebrales del Hospital Juárez de México durante el periodo 2004-201
- 2) A través de Stata's random-number generators se obtuvieron los números aleatorios.

Criterios de inclusión.

1. Expedientes completos de pacientes admitidos en el hospital Juárez de México, con diagnóstico de enfermedad vascular cerebral isquémica aguda de origen cardioembólico en el periodo comprendido del (1 de abril de 2015 a 1 de abril, 2019)
2. Ambos sexos
3. Edad ≥ 18 años
4. Que cuenten con un ecocardiograma transtorácico.

Criterio de exclusión primaria.

1. Con diagnóstico confirmado de FA al momento del ingreso.

Definición de variables. Se registraran las siguientes:

Variables continuas para cada participante:

Diámetro sistólico de aurícula izquierda en (mm)

Función diastólica

Grosor diastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo (mm)

Grosor diastólico de la pared septal del ventrículo izquierdo (mm)

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en (%).

Conceptualización

Las velocidades de los puntos E y A mitral son componentes de la señal de entrada del flujo mitral y se utilizan para evaluar la función diastólica del corazón, que representan el pico de llenado pasivo del ventrículo izquierdo (pico del pico E) y el llenado tardío como resultado de la contracción activa de aurícula izquierda (onda pico A) y representa una diferencia de presión entre los atrios y el ventrículo.

Variables dicotómicas para cada participante:

1. Agrandamiento del diámetro de aurícula izquierda
2. Disfunción de la válvula mitral

Conceptualización

El diámetro de aurícula izquierda se dicotomizó en agrandado frente a no basado en las normas establecidas y no se realizó en ningún modelo con diámetro sistólico continuo de aurícula izquierda. La disfunción de la válvula se definió como regurgitación grave clasificada por cardiólogo.

Covariables. Edad y género.

Técnicas, instrumentos y procedimientos e recolección de la información. El ecocardiograma se obtuvo durante el tiempo de hospitalización. Todos los ecocardiogramas fueron realizados por médico cardiólogo especialista en ecocardiografía de Hospital Juárez de México. El ecocardiograma se realizó con el ultrasonido Vivid 7 dimension, General Electric. Las anomalías anatómicas y hemodinámicas se observaron siguiendo el enfoque segmentario secuencial. Las vistas estándar se utilizaron en todos los casos, incluidas las vistas de los ventrículos del eje largo paraesternal y del eje corto, la vista paraesternal del tracto de entrada del ventrículo derecho y las vistas apicales de 4 cámaras. Las imágenes en color Doppler se utilizaron para identificar el flujo sanguíneo y la regurgitación valvular.

IX. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

• Plan de análisis

Para el análisis, se realizara un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas para las variables Nominales, sociodemográficas y la distribución de los datos, para las variables numéricas se obtendrán medidas tendencia central, dispersión y centralización, la asociación entre las variables dependiente e independientes se obtendrá de dos maneras:

1. Para las variables numéricas realizaremos prueba de t de student y en su caso ANOVA
2. En la segunda obtendremos la asociación a través de tablas de 2x2, obtendremos la razón de momios cruda o (Odds Ratio) con sus intervalos de confianza al 95%u sus LI y LS, El estadístico de prueba que se utilizara será

χ^2 . Realizaremos análisis multivalente con tablas de 2xn para determinar likelihoodratio. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con valores de $P < 0.05$. Las respuestas obtenidas serán capturadas en una base de datos de Excel® y posteriormente serán analizadas en el paquete estadístico Stata versión 10.0.

- **Presentación de resultados.**

Para presentar los resultados se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos).

- **Resultados.**

Se incluyeron en el estudio una población de 160 pacientes, con un promedio de edad de 57.1 años, una desviación estándar de 15.8, una mediana de 56, moda de 55.0, mínima de 18.0 y máxima de 88. De estos se encontró que 50 (31%) de los sujetos estudiados presentaban crecimiento auricular izquierdo y 11 (22.0%) presentaron evento vascular cerebral de origen cardioembólico. De los sujetos que no presentaron crecimiento de la aurícula izquierda 21(19.09%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 1.19; IC 95% con límite inferior de 0.52 y máximo de 2.71. Se realizó prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 0.1818$ con una P de 0.6698. **Tabla 1.**

Tabla 1. Evento vascular cerebral cardioembólico

Diámetro aurícula izquierda (>40mm)	Ausente	Presente	Total
Ausente	89	21	110
	80.91%	19.09%	100.00%
Presente	39	11	Total
	78.00%	22.00%	100.00%
Total	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares Cerebrales 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

De la población estudiada 85 pacientes (53%) presentaron algún tipo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. De ellos, 16 (18.82%) presentaron evento vascular cardioembólico. En los pacientes sin disfunción valvular 75 (46%), 16 (21.33%) presentaron evento vascular cerebral de tipo cardiogénico. Con un OR de 0.8551 con límite inferior de 0.3938 y uno superior de 1.8564. Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 0.1569$ con una P de 0.6920. **Tabla 2.**

Tabla 2. Evento vascular cerebral cardioembólico

Disfunción diastólica	Ausente	Presente	Total
Ausente	59	16	75
	78.67%	21.33%	100.00%
Presente	69	16	85
	81.18%	18.82%	100.00%
Total	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

De la población estudiada 52 (32.91%) de los sujetos presentaban hipertrofia de la pared posterior del ventrículo izquierdo y 12 (23.08%) presentaron evento vascular cerebral de origen cardioembólico, de los sujetos que no presentaron hipertrofia de la pared posterior del ventrículo izquierdo 18 (16.98%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 1.46; IC 95% con límite inferior de 0.6456 y máximo de 3.3318. Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 0.8427$ con una P de 0.3586. **Tabla 3.**

Tabla 3. Evento vascular cerebral cardioembólico

Diámetro diastólico de la pared posterior de ventrículo izquierdo (>11mm)	Ausente	Presente	Total
Normal	88	18	106
	83.02%	16.98%	100.00%
Hipertrófico	40	12	52
	76.92%	23.08%	100.00%
TOTAL	128	30	158

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

En 47 (29.38%) de los pacientes de la población estudiada se encontró hipertrofia de septum de los cuales 6 (12%) presentaron evento vascular cerebral cardioembólico. de los sujetos que no presentaron hipertrofia septal del ventrículo izquierdo 113 (70%); 26 (23%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 0.4897 IC95% con límite inferior de

0.1871 y máximo de 1.2817 Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 2.1766$ con una P de 0.1401. **Tabla 4.**

Diametro diastolico del septum (>11 mm)	Ausente	Presente	Total
Normal	87	26	113
	76.99%	23.01%	100.00%
Hipertrofico	41	6	47
	87.23%	12.77%	100.00%
Total	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

Respecto a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se reportó que de la población estudiada 36 (22%5) de ellos tenían FEVI deprimida y 9 (2%) sujetos presentaron evento vascular cardioembólico. De los sujetos que no presentaron FEVI deprimida 124 (77.50%); 23 (18.55%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 1.4638 IC95% con límite inferior de 0.6072 y máximo de 3.5286 Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 0.7258$ con una P de 0.3942. **Tabla 5.**

FEVI (<53%)	Ausente	Presente	Total
Preservada	101	23	124
	81.45%	18.55%	100.00%
Disminuida	27	9	36
	75.00%	2.00%	100.00%
Total	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

La disfunción valvular mitral estuvo presente en 39 (24.39%) sujetos de la población estudiada, de los cuales 12 (37%) sujetos presentaron evento vascular de origen cardioembólico. De los sujetos que no presentaron algún tipo de disfunción valvular mitral 121 (75.63%); 20 (16.53%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 2.2444 IC95% con límite inferior de 0.9766 y máximo de 5.1585 Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 3.7381$ con una P de 0.0531. **Tabla 6.**

Tabla 6. Evento vascular cerebral cardioembólico

Disfunción valvular mitral	Ausente	Presente	Total
Ausente	101	20	121
	83.47%	16.53%	100.00%
Presente	27	12	39
	69.23%	30.77%	100.00%
TOTAL	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

De la población estudiada 52 (32%) son portadores de Diabetes Mellitus, y 14 (26.92%) de ellos presentaron evento vascular cardioembólico. De los sujetos que no presentaron DM 108 (56.25%); 18 (16.67%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 1.8421 IC95% con límite inferior de 0.8321 y máximo de 4.0781 Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 2.3077$ con una P de 0.1287. **Tabla 7.**

Tabla 7. Evento vascular cerebral cardioembólico

Diabetes Mellitus	Ausente	Presente	Total
No portadores	90	18	108
	83.33%	16.67%	100.00%
Portador	38	14	52
	29.69%	43.75%	32.50%
Total	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

La Hipertensión arterial se presentó en 27% (44 pacientes) de la población estudiada, de los cuales el 20.45% (9 pacientes) presentaron evento vascular cerebral de tipo cardioembólico. De los sujetos que no presentaron Hipertensión arterial 116 (44%); 23 (19%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 1.0398 IC95% con límite inferior de 0.4386 y máximo de 2.4647 Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 0.0078$ con una P de 0.9294. **Tabla 8.**

Tabla 8 Evento vascular cerebral cardioembólico

Hipertensión arterial	Ausente	Presente	Total
Ausente	93	23	116
	80.17%	19.83%	100.00%
Presente	35	9	44
	79.55%	20.45%	100.00%
Total	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México.

La dislipidemia se observó en 20% de la población estudiada que representa 32 pacientes, de los cuales 4 (12.50%) presentaron evento vascular. De los sujetos que no presentaron dislipidemia 128 (80%); 28 (21.88%) presentaron el evento vascular cerebral cardioembólico. Con un Odds Ratio (OR) 0.1651 IC95% con límite inferior de 0.1651 y máximo de 1.5768 Se realizó una prueba χ^2 de *Pearson* (uncorrected), $\chi^2 = 1.4063$ con una P de 0.2356. **Tabla 9.**

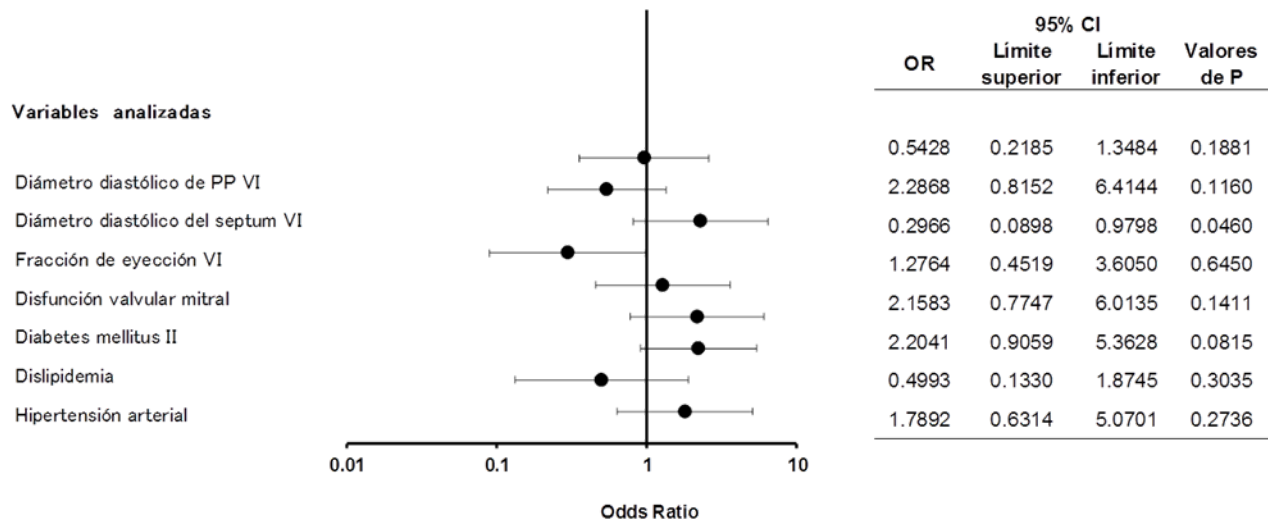
Tabla 9. Evento vascular cerebral cardioembólico

Dislipidemia	Ausente	Presente	Total
Negativo	100	28	128
	78.13%	21.88%	100.00%
Positivo	28	4	32
	87.50%	12.50%	100.00%
TOTAL	128	32	160

Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

Al realizar un análisis multivariante con regresión logística encontramos un OR de 2.28 IC95% 0.8152 – 4.144 del diámetro diastólico del septum VI, $p = 0.1160$, seguido de disfunción valvular mitral con un OR 2.15 IC95% 0.7747 – 6.0135, $p = 0.1411$, y diabetes mellitus con un OR 2.20 IC95% 0.9059 – 5.3628, $p = 0.0815$ entre los factores de riesgo más fuertemente asociados para desarrollar un evento vascular cerebral de origen cardioembólico, el resto de los factores se muestran en la figura 1.

Figura 1. Factores de riesgo asociados con evento vascular cerebral de origen cardioembólico.



Fuente. Clínica de Eventos Vasculares 2004-2018 del Hospital Juárez de México. Julio 2019

X. DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra la comparación entre grupos de pacientes en lo que se evaluó variables ecocardiográficas específicas de función y estructura como riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular cerebral de origen cardioembólico. Basados en la razón de momios o razón de probabilidades como una medida del tamaño del efecto que sugiere una magnitud estimada, es posible la relación entre enfermedad vascular cerebral y algunas variables ecocardiográficas como la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor a 53% y la disfunción valvular mitral.

En relación a nuestro hallazgo de una posible relación entre la FEVI y la EVC, otros autores ya han descrito previamente la asociación entre disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y enfermedad vascular cerebral cardioembólica.

Pullicino y colaboradores evaluaron ambas variables. Su análisis reporta un riesgo incrementado de embolismo cerebral y muerte en pacientes con disminución de la fracción de expulsión. Los datos del tratamiento utilizado por los pacientes evaluados sugiere que la administración de Warfarina puede reducir el embolismo y la muerte en este grupo específico de pacientes.³⁵

En otro estudio, Tulio y cols, consideran que la falla cardiaca asociada a disminución de la fracción de expulsión se asocia a mayor número de eventos cardiovasculares, sin embargo al considerarse que la asociación entre FEVI reducida y EVC es controversial evaluaron 2305 pacientes con FEVI menor a 35% y ritmo sinusal. Se aleatorizó en dos grupos para recibir aspirina vs Warfarina. Las variables incluyeron muerte, EVC o hemorragia cerebral. La Warfarina

disminuyó el riesgo de EVC. La FEVI fue inversamente y linealmente asociada a los objetivos primarios, mortalidad y hospitalización por falla cardíaca, pero no así para infarto agudo de miocardio. La relación con EVC fue observada solo en fracciones de expulsión menores a 15%, con más del doble de riesgo de este evento.^{36 37 38}

También la disfunción valvular mitral ha sido considerada como factor de riesgo para EVC. Un buen ejemplo es la publicación de Orenca y cols, quienes publicaron una cohorte histórica de 1079 residentes de Olmsted County, Minnesota, con diagnóstico de prolapso de la válvula mitral sin previo EVC a quienes hicieron seguimiento hasta la aparición del primer evento vascular cerebral.

Este grupo reportó el doble de riesgo de desarrollar EVC en individuos con prolapso de la válvula mitral (2:1 con IC 95%).^{39 40 41}

XI. CONCLUSIÓN

Los cambios estructurales cardíacos independientes de la FA y detectables en ecocardiografía transtorácica pueden estar en la vía causal de eventos vasculares cerebrales de origen cardioembólico.

XII. RECURSOS

Los recursos necesarios para realizar esta investigación son:

Humanos:

1. Médico Residente.
2. Asesores

Materiales:

1. Cartucho de tinta.
2. Impresora
3. Paquete de 500 hojas blancas tamaño 4a.
5. Lápices, lapiceros.
6. Computadora personal
7. Ultrasonido Vivid 7 dimension, General Electric

Financieros:

No son requeridos

XIII. ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos propuestos tienen su fundamento en el cumplimiento de los principios éticos de No maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia para los sujetos como para el instituto que participan en esta Investigación.

El presente estudio observa los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada por la 18ª Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea general de la AMM, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea Somerset West, República de la Ciudad África, Octubre 1996, 52ª asamblea de la AMM, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000; 53ª asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55ª asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59ª Asamblea General de la AMM, Seúl, Octubre 2008. La cual es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos y establece que el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas, y los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

Así como lo estipulado en la NOM-012-SSA3-2012 y al Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; en su Título primero (Disposiciones Generales) artículo 3º, apartado II, Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título

Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13° (En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16 donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Esta investigación se considera sin Riesgo (Estudios retrospectivos que emplean el registro de datos a través de evaluaciones de expedientes y estudios diagnósticos. Por lo que no se requiere de un consentimiento de informado; No obstante ésta investigación será sometida a los comités de bioética y de Investigación Científica de este hospital e iniciara una vez obtenidas ambas aprobaciones.

XIV. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

No se tomaran muestras de fluidos corporales como sangre, saliva, orina, heces fecales o tejidos, tampoco será expuesto a ningún tipo de radiación de manera intencionada durante la investigación y no se realizaran experimentos con animales. **Anexo 1**

XV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Septiembre 2019
Elaboración de protocolo							
Presentación ante el comité de investigación para su aprobación.							
Revisión de protocolo por comité de investigación							
Recolección de datos							
Análisis estadístico							
Análisis de datos y conclusiones							
Envío para su publicación.							

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Grimaud O, Leray E, Lalloué B, et al. Mortality following stroke during and after acute care according to neighbourhood deprivation: a disease registry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85:1313–1318.
2. Heuschmann P, Wiedmann S, Wellwood I, et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology*. 2011; 76(2):159-65
3. Cantú BC, Majersik J, Sánchez BN, Ruano A, Becerra MD, Wing JJ, et al. Door-to-door capture of incident and prevalent stroke cases in Durango, Mexico: the brain attack surveillance in Durango study. *Stroke*. 2011; 42:601–6.
4. Chen H, Li C, Lee S, Kwok Y, Chu Y. Improving the one-year mortality of stroke patients: an 18- year observation in a teaching hospital. *Tohoku J Exp Med*. 2014; 232(1):47-54.
5. Cabral N, Muller M, Franco S, et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: the Joinville stroke registry. *BMC Neurol*. 2015; 1(15):70.
6. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2014; 13:178-94.
7. Andersen K, Olsen T. Body Mass Index and Stroke: Overweight and Obesity Less Often Associated with Stroke Recurrence. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8): e576- e581.
8. Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, et al. Long-Term Risk and Predictors of Recurrent Stroke Beyond the Acute Phase. *Stroke*. 2014;45:1839-1841
9. Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and most common causes of disability among adults: United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58:421–426.
10. Bhalla A and Birns J. Management of post-stroke complications. London, England: Springer. 2015.
11. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). [Internet]. México. INEGI. Dirección General de Estadísticas Sociodemográficas; Estadísticas Vitales. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de

edad y sexo del fallecido; 2015 [Consulta 12 Diciembre 2016]. Disponible en: www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/.

12. Arauz A, Marquez RJ, Artigas C, Murillo BL, Barinagarrementería F, Cantú BC. The Mexican Institute of Neurology stroke registry: vascular risk factors, subtypes and long-term prognosis in 4,491 consecutive patients. *Cerebrovasc Dis.* 2010; 29(2):197–98. European Stroke Conference.
13. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45:161–176.
14. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014; 129(3):e28–e292.
15. World Health Organization [Internet] Switzerland: World Health Organization; 2013 [Consulta 21 Octubre 2016]. Disponible en: www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/.
16. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44:2064-2089.
17. Díez TE, Del Brutto O, Álvarez SJ, Muñoz M, Abiusi G. Classification of the cerebrovascular diseases. *Rev Neurol.* 2001; 33 (5): 455-464.
18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27(5):493-501.
19. Brott T, Adams H, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke.* 1989; 20:864-70.
20. Swain S, Turner C, Tyrrell P, Rudd A. Diagnosis and initial management of acute stroke and transient ischaemic attack: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2008; 337-786

21. Li L, Yin GS, Geraghty OC, 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;14:903-13.
22. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol* 2013;70:51-7.
23. Wolf ME, Grittner U, Böttcher T, Norrving B, Rolfs A, Hennerici MG. Phenotypic ASCO characterisation of young patients with ischemic stroke in the prospective multicentre observational sifap1 study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:129-35.
24. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429-38.
25. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1218-23.
26. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:397-405.
27. Scullen TA, Monlezun DJ, Siegler JE, et al. Cryptogenic stroke: clinical consideration of a heterogeneous ischemic subtype. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24: 993-9.
28. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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:e46–e110.
29. 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;82:716–724.

30. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2014;45:2786–2788.
31. Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, et al. Troponin T, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2013;44:961.
32. Knebel F, Masuhr F, von Hausen W, et al. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:15.
33. Rus Mansilla C, Mesa Rubio D, Suárez de Lezo Cruz Conde J, Rodríguez Almodovar A, Durán Torralbo C, Delgado Ortega M. Utility of transesophageal echocardiography in young patients with cryptogenic stroke and low cardiovascular risk. *Med Clin (Barc)* 2008;130:241-5. (In Spanish.)
34. Chiti A, Giannini N, Terni E, et al. “Cardioembolic profile” in patients with ischemic stroke: data from the analysis of 1037 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24:1287-90.
35. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction P.M. Pullicino, J.L. Halperin, J.L. P. Thompson *Neurology* Jan 2000, 54 (2) 288; DOI: 10.1212/WNL.54.2.288
36. *Stroke*. 2016 Aug;47(8):2031-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013679. Epub 2016 Jun 28.
37. Left Ventricular Ejection Fraction and Risk of Stroke and Cardiac Events in Heart Failure: Data From the Warfarin Versus Aspirin in Reduced Ejection Fraction Trial.
38. Di Tullio MR1, Qian M2, Thompson JL2, Labovitz AJ2, Mann DL2, Sacco RL2, Pullicino PM2, Freudenberger RS2, Teerlink JR2, Graham S2, Lip GY2, Levin B2, Mohr JP2, Buchsbaum R2, Estol CJ2, Lok DJ2, Ponikowski P2, Anker SD2, Homma S2; WARCEF Investigators.
39. Risk of Stroke With Mitral Valve Prolapse in Population-Based Cohort Study

40. Anthony J. Orencia , George W. Petty , Bijoy K. Khandheria , John F. Annegers , David J. Ballard , JoRean D. Sicks , W. Michael O'Fallon , and Jack P. Whisnant
41. Originally published 1 Jan 1995 <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.1.7> Stroke. 1995;26:7–13

Anexo 1



HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

Carta para protocolos de investigación sin implicaciones de Bioseguridad

Presidente del Comité de Bioseguridad para la Investigación
Presente

Declaro al Comité de Bioseguridad para la Investigación, que el protocolo de investigación con título: _____ del cual soy responsable, **NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD**, ya que no se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud, o las y los derechohabientes del **Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado**, o afecte al medio ambiente.

Asimismo, declaro que en este protocolo de investigación, no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.
