



Original

Artículo español

Dimensiones de la aurícula izquierda en pacientes con ictus isquémico criptogénico como método para predecir el desarrollo de fibrilación auricular.

Left atrial size in patients with cryptogenic stroke as a predictor of occurrence of atrial fibrillation

Antonio Cruz Culebras¹, Paula Pérez Torre¹, Rocío Vera¹, Marina Pascual Izco²

¹Unidad de Ictus (Servicio de Neurología) Hospital Universitario Ramón y Cajal. España.

²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. España.

Resumen

Objetivos. Determinar si el grado de dilatación de aurícula izquierda (AI) nos permitirían predecir la existencia de fibrilación auricular (FA) subyacente en pacientes con ictus embólico de origen indeterminado.

Material y métodos. Se incluyeron de manera prospectiva pacientes que acudieron como Código Ictus a nuestro centro (Enero 2015-Julio 2015), con sospecha etiológica de embolia sin arritmia documentada. Se documentaron datos clínicos y de imagen cardíaca.

Resultados. Un total de 55 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad media fue de 71 años. El porcentaje de pacientes que desarrollaron FA durante el seguimiento (1 año) fue del 23,63%. Un 10% de los pacientes no presentaban ningún factor de riesgo vascular clásico. El ECG basal fue normal en el 98%. El volumen medio de AI en ETT ajustado por superficie corporal fue de 36,08 ml en pacientes que desarrollaron FA y de 27,14 ml en aquellos que no la desarrollaron.

Conclusiones. En pacientes con ictus isquémico con sospecha mecanismo embólico las dimensiones de la aurícula izquierda no predicen el desarrollo de FA a medio plazo

Palabras clave

Ictus criptogénico; fibrilación auricular; tamaño aurícula izquierda

Abstract

Objective: To determine whether the left atrial size can predict the development of atrial fibrillation (AF) in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS).

Methods: Patients with ischemic stroke were included prospectively (January 2015-July 2015) when ESUS was suspected. Clinical and cardiac imaging data were recorded. Patients with cardiac failure were excluded.

Results: a total of 55 patients were included. Medium age was 71 years. The proportion of patients who developed AF during the follow-up (1 year) was 23, 63%. 10 % of patients did not have any vascular risk factor. Basal ECG was normal in 98% of cases. The left atrial size volume was 36, 08 ml in patients who developed AF and 27, 14 ml in patients who did not.

Conclusions: In patients with ESUS, left atrial size dimensions do not predict the occurrence of AF.

PALABRAS CLAVE

Cryptogenic stroke; atrial fibrillation; left atrial size

GLOSARIO

ECG: electrocardiograma

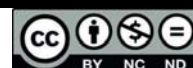
FA: Fibrilación Auricular

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cruzculebras@gmail.com (Antonio Cruz Culebras).

Recibido el 19 de diciembre de 2016; aceptado el 26 de diciembre de 2016.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale

INTRODUCCIÓN

El ictus isquémico criptogénico representa aproximadamente un tercio de todos los ictus de causa isquémica, incluso después de un estudio etiológico completo y exhaustivo no se encuentra causa documentada^(1,2). Un 30% de las causas del ictus son atribuibles a un origen cardíaco y la principal causa es la fibrilación auricular no valvular⁽³⁾ ya sea permanente o paroxística. La anticoagulación oral es el tratamiento de elección para la prevención secundaria en estos pacientes siempre y cuando no haya una contraindicación formal a su uso⁽⁴⁾. Recientemente se ha establecido el concepto de ictus cardioembólico de fuente desconocida (mejor conocido por su acrónimo en inglés ESUS: Embolic Stroke of Undetermined Source)⁽⁵⁾ y sabemos que detrás de un porcentaje no desdeñable de casos (hasta un tercio) la causa puede ser una FA oculta que no se ha detectado o que se detecta cuando el ictus ha recurrido o ha cuando se ha presentado otro evento embólico⁽⁶⁾. Incluso cuando se realiza una búsqueda exhaustiva de ésta mediante Holter-ECG, las tasas de detección son realmente bajas en estos casos⁽⁷⁾. De momento y sin la evidencia suficiente para determinar si algunos de estos pacientes son subsidiarios de anticoagulación oral (a la espera de ensayos clínicos en marcha como el RESPECT-ESUS)⁽⁸⁾, el tratamiento de elección en prevención secundaria son los antiagregantes plaquetarios⁽⁹⁾. El hecho de reclasificar ictus criptogénicos como originados por una fuente cardioembólica establecida como la Fibrilación auricular permitiría que la prevención en estos pacientes sea la adecuada y evitaríamos así las graves consecuencias y costes que representa el ictus cardioembólico⁽¹⁰⁾.

MÉTODOS

Se incluyeron de manera prospectiva pacientes que acudieron como Código Ictus a nuestro centro (Enero 2015-Julio 2015), con sospecha etiológica inicial de ictus isquémico sin causa embolígena documentada (ESUS en su acrónimo en inglés). Los pacientes en coma, con enfermedad terminal avanzada, con demencia, agitación psicomotriz grave o cualquier enfermedad o condición médica con una esperanza de vida inferior al año de vida y los pacientes hemodinámicamente inestables se excluyeron del estudio, así como los pacientes con una dependencia grave de base (Escala modificada de Rankin > 3). Recogimos variables demográficas como edad, sexo, hábitos como el consumo de tabaco o alcohol, presencia de factores de riesgo clásicos como la hipertensión, diabetes, dislipemia, cardiopatía isquémica. El protocolo de atención al ictus en nuestro centro supone que cuando se activa el llamado Código Ictus,⁽¹¹⁾ ya sea intra hospitalario o extrahospitalario, el neurólogo de guardia valora al paciente mediante anamnesis, exploración física general y neurológica, estableciendo la gravedad del ictus mediante la escala NIHSS. A continuación solicita de manera urgente y protocolizada pruebas diagnósticas que establecen a priori la causa del ictus isquémico como son un TC multimodal (que incluye TAC basal sin contraste, angio TC y TC-perfusión), Radiografía de tórax antero-posterior, ECG de 12 derivaciones, analítica básica con hemograma, bioquímica y hemostasia. El 75% de los pacientes con un ictus o un AIT que llega a nuestro centro ingresa en una Unidad de Ictus un mínimo de 24 h después de que se hayan realizado desde Urgencias las primeras medidas o aplicado los tratamientos de reperfusión indicados, ya sea trombolisis intravenosa y/o rescate endovascular⁽¹²⁾. Una vez ingresado el paciente, el estudio etiológico supone realizar una ecografía transtorácica que se realiza por un cardiólogo experto en ecocardiografía con un estudio estándar (vista apical y paraesternal, modo M, 2D y color). En los pacientes jóvenes menores de 50 años se realizan las pruebas adicionales indicadas encaminadas a detectar las causas inhabituales como son infecciones, vasculitis, causas genéticas o estados protrombóticos e incluye también ecocardiografía transesofágica y detección de shunt derecha-izquierda mediante doppler transcraneal. La clasificación del ictus se hizo en función de los criterios TOAST⁽¹³⁾. Cuando no se encontraron causas se clasificaron los ictus como criptogénicos y en caso de haber dos causas posibles establecidas, se clasifican como indeterminados. A todos los pacientes se les evaluó a los 3 y a los 6 meses por parte de un neurólogo experto en ictus en una consulta hospitalaria ambulatoria. Para evaluar la funcionalidad de los pacientes usamos la puntuación estandarizada de la escala de Rankin modificada (0 asintomático y totalmente independiente y 6 puntos exitus). El estudio de Holter-ECG de 24h se realizó al menos una vez durante el seguimiento (1 año) ya sea durante el período de ingreso o ambulatoriamente al alta del paciente. El objetivo final del estudio fue documentar la aparición o no de fibrilación auricular, ya sea paroxística o permanente después de un primer ictus criptogénico y saber si en el estudio cardiológico estándar se podrían realizar medidas que pudieran establecer y predeterminar la aparición de FA durante el seguimiento de los pacientes.

Protocolo y consentimientos: El estudio de los pacientes que ingresan con un ictus criptogénico es el estándar en nuestro centro y Unidad de Ictus. La ecocardiografía transtorácica forma parte del estudio normal así como la monitorización neurológica, estudio arterial extra e intracraneal ya sea mediante ultrasonografía doppler y/o angioTC. El estudio Holter-ECG se realiza siempre en estos pacientes al menos una vez durante el seguimiento, ya sea durante el período hospitalario cuando ingresa en la Unidad de Ictus o ambulatoriamente después del alta de los pacientes.

Análisis estadístico: Los resultados se expresan como porcentajes para las variables categorizadas y comparadas usando el test de X^2 . Las variables continuas se caracterizan mediante la medición de una media o mediana y una desviación estándar y/o rango intercuartil. Los valores de $p < 0.05$ se consideran significativos y se usó el programa SPSS versión 16.0 (SPSS Inc IL).

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 55 pacientes durante el período de recogida de datos con un primer evento de tipo ictal criptogénica durante la primera evaluación urgente, ya sea ictus (a todos los pacientes con ictus en urgencias se les realiza un estudio básico de ECG, radiografía de tórax, TC y angio TC de arterias extra e intracraneales antes del tratamiento o ingreso en Unidad de Ictus). La edad media fue de 71 años (+/- 12,3, 56.3% varones). El período de seguimiento fue de un año al menos en todos los pacientes. El porcentaje de pacientes que desarrollaron FA durante el seguimiento (1 año) fue del 23,63%. Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 1 y los hallazgos ecocardiográficos en la Tabla 2.

Tabla 1. Características basales de los pacientes			
	FA (n= 13)	no-FA (n=42)	
Edad (años, DE)	75 +/- 12	72 +/-13	ns
Mujeres, n (%)	10 (76.9)	16 (39)	ns
Hipertensión, n (%)	7 (53.8)	24 (58.5)	ns
Diabetes, n (%)	1 (7.6)	9 (22)	ns
Dislipemia , n (%)	6 (46)	16 (39)	ns
Tabaquismo, n (%)	0 (0)	6 (14.6)	ns
Consumo de alcohol , n (%)	1 (7,6)	3 (7.3)	ns
Cardiopatía n (%)	2 (15.3)	4 (9,5)	ns
CHAD ₂ DS ₂ -VASC >2 puntos n(%)	8 (61.5)	24 (57.1)	ns
NIHSS en urgencias (mediana, R)	8 (1-23)	12 (2-21)	ns
Fibrinólisis intravenosa, n (%)	6 (46.1)	8 (19)	ns
Escala de Rankin modificada 0-2 (3 meses)	8 (46.1)	17 (40.4)	ns

Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos			
	FA n = 13	no-FA n = 42	p
Volumen AI en mL (mediana, RI)	33 (24-37)	26 (19-31)	0,11
Tamaño AI en cm(mediana, RI)	4.1 (3,8-4.4)	3.9 (3.6-4.1)	0,112

DISCUSIÓN

En nuestro estudio no hemos encontrado que las medidas y tamaño inicial de la Aurícula izquierda medida en una ecocardiografía transtorácica durante el proceso diagnóstico del ictus criptogénico puedan ser un factor de riesgo para el desarrollo posterior de una FA. La FA es la principal causa de ictus cardioembólico, pero en un 30% de los casos puede ser intermitente o paroxística y no se encuentra fácilmente en un ECG basal o una monitorización de 24h no invasiva (como mucho hasta el 5% de los casos) ⁽¹⁴⁾. Incluso cuando la monitorización es más prolongada y llega hasta las 96 horas las tasas no pasan del 15% ⁽¹⁵⁾, o cuando se usan dispositivos externos de telemetría con monitorización más prolongada (hasta los 21 días) las tasas de detección pueden ser algo más altas, en torno al 19% ⁽¹⁶⁾ pero no se detecta en la mayoría de los casos de ictus criptogénicos en los que se sospecha como causa una embolia cardíaca. El desarrollo de dispositivos de implantación subcutánea con monitorización continua igualmente incrementan estas tasas de detección a casi un 20% de los casos en los primeros 6 meses pero su baja disponibilidad hace que no se usen de manera sistemática. ⁽¹⁷⁾La realización de una ecocardiografía transtorácica forma parte del proceso diagnóstico habitual del ictus criptogénico, es una prueba disponible, no invasiva y fácilmente realizable en cualquier hospital. La dilatación auricular se ha establecido previamente en un estudio como fuertemente asociada a la aparición de FA pero la definición de dilatación quedaba relativamente no clarificada y el score que se propone no se ha establecido como rutinario ni pronóstico para el desarrollo de la misma en pacientes con ictus y sospecha de embolia cardíaca ⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio y en la práctica clínica habitual resulta interesante la identificación de pacientes que presentan un perfil de riesgo aumentado para la aparición de FA con métodos simples y disponibles para diagnosticar cuanto antes la arritmia, y en caso de encontrarla, establecer cuanto antes la mejor estrategia de prevención secundaria (anticoagulación). Por otra parte también resulta interesante acotar a qué pacientes debemos dirigir la búsqueda intensiva de la FA mediante dispositivos de monitorización prolongada dada la baja disponibilidad de los mismos y saber en qué individuos hay mayor susceptibilidad de encontrarla. Las medidas más habituales cuando se realiza una exploración estándar para la Aurícula izquierda ⁽¹⁹⁾ son el volumen de Aurícula izquierda ajustado a superficie corporal (Vol AI/m²) y el tamaño de Aurícula (expresado en cm). En nuestro estudio ninguno de estos dos parámetros ha resultado diferente significativamente en los dos grupos de pacientes (los que desarrollaron FA frente a los que no) aunque hay una discreta tendencia a que el Vol AI/m² sea algo más elevado pero sin alcanzar esta significación estadística. Las medidas de los 2 parámetros en los 2 grupos de pacientes son ya de por sí algo elevadas probablemente porque las dos cohortes son pacientes de edad similar con factores de riesgo vascular clásicos y con un perfil de riesgo similar (puntuación Chads2 Vasc) que estima el riesgo embólico en pacientes con FA ⁽²⁰⁾. El hecho de aplicar esta escala de riesgo a pacientes sin FA como lo hemos hecho en nuestro trabajo, viene dado por el hecho que aunque no se haya documentado la arritmia, un score alto (> 2 puntos) de esta escala se asocia a un alto riesgo de aparición de la arritmia ⁽²¹⁾. En nuestro caso el riesgo per se siempre será elevado puesto que el hecho de presentar un AIT o un ictus ya otorga una puntuación mínima

de 2 puntos (el resto de ítems son la edad, el sexo femenino, la presencia de fallo cardíaco congestivo, enfermedad arterial periférica y de diabetes). Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como es el hecho de que todos los estudios son ecocardiogramas transtorácicos y no transeofágicos que otorgan una mejor valoración de cavidades auriculares izquierdas o de la orejuela izquierda. También sabemos que otros parámetros no valorados en este estudio como son la presencia y persistencia de ecocontraste pueden ser marcadores de desarrollo de FA ⁽²²⁾. Esta exploración es más invasiva y no se realiza de rutina salvo en casos excepcionales que así lo requieren. Otra limitación es que la muestra es pequeña y quizá estos estudios habría que llevarlos a cabo a mayor escala para valorar el verdadero impacto de las anomalías estructurales de la AI en el desarrollo a posteriori de FA, sobre todo en pacientes que ya presuponemos un mecanismo de embolia paroxístico y sospechamos fuertemente la presencia de una FA paroxística que ya ha presentado al menos un evento embólico. Las tasas de detección en nuestra cohorte fueron algo más elevadas de lo habitual ⁽²³⁾ (23% en un año) quizá por el hecho de que algunos pacientes (3 en concreto) fueron incluidos en el ensayo clínico RESPECT-ESUS ⁽⁸⁾ repitiendo los Holter-ECG en estos casos con la consiguiente aparición de FA durante el seguimiento. No obstante, todos los pacientes fueron valorados a los 3 y 6 meses con al menos una monitorización ECG de 24 h. En conclusión creemos que aunque en estos pacientes con alta sospecha de embolia y en los que presuponemos la presencia de una FA oculta o paroxística es muy importante seguirlos en el tiempo para modificar el tratamiento y pautar el más adecuado puesto que un la recurrencia del ictus tiene mayor mortalidad en estos pacientes ⁽²⁴⁾. Probablemente. La recomendación ideal sería la monitorización prolongada e intensiva para descubrir la FA pero por razones organizativas, económicas y de disponibilidad, a día de hoy no se puede ofrecer a todos estos pacientes. De momento deberemos identificar a los que tienen un perfil de riesgo mayor con estudios que incluyan no solamente alteraciones estructurales más evidentes de la AI, sino combinarlos con otros factores bioquímicos como la elevación del pro-BNP ⁽²⁵⁾, cuando la imagen radiológica sea más sugestiva de embolia ⁽²⁶⁾ o cuando existan algunas alteraciones electrocardiográficas que se asocian al desarrollo de FA ⁽²⁷⁾ como el alargamiento del PR en los estudios de monitorización ECG. Hasta la publicación de los resultados de los ensayos clínicos en marcha ⁽⁸⁾ que teóricamente nos permitan anticoagular a este particular pero no infrecuente grupo de pacientes, será importante hacer hincapié en la repetición de las pruebas de tipo Holter-ECG, monitorización continua mediante dispositivos subcutáneos y en el seguimiento exhaustivo.

Referencias

1. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–40.
2. Petty GW, Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, Fallon WMO, Wiebers DO. Ischemic Stroke Subtypes : A Population-Based Study of Incidence and Risk Factors. *Stroke*. 1999;30(12):2513–6.
3. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1115–9.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):e1–88.
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. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):429–38.
6. Ntaios G, Papavasileiou V, Lip GYH, Milionis H, Makaritsis K, Vemmou A, et al. Embolic Stroke of Undetermined Source and Detection of Atrial Fibrillation on Follow-Up: How Much Causality Is There? *J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]*. 2016 Sep 6; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.015>
7. Liao J, Khalid Z, Scallan C, Morillo C, O'Donnell M. Noninvasive cardiac monitoring for detecting paroxysmal atrial fibrillation or flutter after acute ischemic stroke: a systematic review. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2935–40.
8. Diener H-C, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al. Design of Randomized, double-blind, Evaluation in secondary Stroke Prevention comparing the Efficacy and safety of the oral Thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke*. 2015 Dec;10(8):1309–12.
9. Kernan WN, Ovbiagele B, Kittner SJ, for the Secondary Prevention Guideline Writing Group. Response to Letter Regarding Article, "Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke*. 2015;46(4):e87–9.
10. Mar J, Álvarez-Sabín J, Oliva J, Becerra V, Casado MÁ, Yébenes M, et al. The costs of stroke in Spain by aetiology: the CONOCES study protocol. *Neurología*. 2013 Jul;28(6):332–9.
11. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010. *Neurología*. 2011;26(7):383–96.
12. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurología*. 2014 Mar;29(2):102–22.
13. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of Ischemic Stroke Subtypes According to TOAST Criteria: Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival in Ischemic Stroke Subtypes: A Population-Based Study. *Stroke*. 2001;32(12):2735–40.

14. Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, Van Melle G. Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):26–30.
15. Manina G, Agnelli G, Becattini C, Zingarini G, Paciaroni M. 96 hours ECG monitoring for patients with ischemic cryptogenic stroke or transient ischaemic attack. *Intern Emerg Med*. 2014 Feb;9(1):65–7.
16. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, Simpson JR, Katramados AM, Russman AN, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci*. 2013 Jan 15;324(1-2):57–61.
17. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012 Jul 15;110(2):270–6.
18. Suissa L, Bertora D, Lachaud S, Mahagne MH. Score for the targeting of atrial fibrillation (STAF): a new approach to the detection of atrial fibrillation in the secondary prevention of ischemic stroke. *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2866–8.
19. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107–33.
20. Chan Y-H, Yiu K-H, Lau K-K, Yiu Y-F, Li S-W, Lam T-H, et al. The CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict adverse vascular function, ischemic stroke and cardiovascular death in high-risk patients without atrial fibrillation: role of incorporating PR prolongation. *Atherosclerosis*. 2014 Dec;237(2):504–13.
21. Tiwari S, Løchen M-L, Jacobsen BK, Hopstock LA, Nytnes A, Njølstad I, et al. CHA2DS2-VASc score, left atrial size and atrial fibrillation as stroke risk factors in the Tromsø Study. *Open Heart*. 2016 Sep 6;3(2):e000439.
22. Bugnicourt J-M, Flament M, Guillaumont M-P, Chillon J-M, Leclercq C, Canaple S, et al. Predictors of newly diagnosed atrial fibrillation in cryptogenic stroke: a cohort study. *Eur J Neurol*. 2012;20(10):1352–9.
23. 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 Jan 12;366(2):120–9.
24. Ntaios G, Vemmos K, Lip GYH, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, et al. Risk Stratification for Recurrence and Mortality in Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke*. 2016;47(9):2278–85.
25. Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, Santamaría-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):444–7.
26. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, et al. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1-2):91–6.
27. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology*. 2016 Jan 19;86(3):261–9.