

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Estasis intraventricular y riesgo tromboembólico en pacientes
con miocardiopatía dilatada no isquémica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elena Rodríguez González

DIRIGIDA POR

**Pablo Martínez-Legazpi Aguiló
Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz
Francisco Javier Bermejo Thomas**

Madrid

© Elena Rodríguez González, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



Tesis Doctoral

**ESTASIS INTRAVENTRICULAR Y RIESGO
TROMBOEMBÓLICO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA
DILATADA NO ISQUÉMICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR

Elena Rodríguez González

Directores

*Prof. Pablo Martínez-Legazpi Aguiló
Prof. Dr. Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz
Prof. Dr. Francisco Javier Bermejo Thomas*

Madrid, 2024

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICO-
QUIRÚRGICAS**



Tesis Doctoral

**ESTASIS INTRAVENTRICULAR Y RIESGO
TROMBOEMBÓLICO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA
DILATADA NO ISQUÉMICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA
PRESENTADA POR**

Elena Rodríguez González

Directores

*Prof. Pablo Martínez-Legazpi Aguiló
Prof. Dr. Francisco Jesús Fernández-Avilés Díaz
Prof. Dr. Francisco Javier Bermejo Thomas*

Madrid, 2024

A mi padre

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el resultado de una gran labor de equipo, y múltiples personas han contribuido de uno u otro modo a que este proyecto haya llegado a su fin. A todas ellas quisiera expresar mi más sincero agradecimiento en estas líneas.

Al Dr. Javier Bermejo Thomas, referente de la investigación de la fisiología cardiovascular y figura indispensable en la concepción de este proyecto, al que admiro profundamente por su capacidad de trabajo y su pasión por la investigación. Gracias por acogerme y darme la oportunidad de forma parte de su excelente equipo, que cambió el rumbo de mi carrera profesional.

A Pablo Martínez-Legazpi, por ayudarme a entender las bases físicas y matemáticas expuestas en este trabajo y, especialmente, por acompañarme durante todo el desarrollo y consecución de esta tesis doctoral. Su afán de mejora continua, su maestría y su capacidad de crítica han permitido, sin lugar a dudas, elevar la calidad de este manuscrito, siempre con cercanía y paciencia.

Al Dr. Francisco Fernández Avilés, por su inmensa contribución a la Cardiología y por liderar la búsqueda de la excelencia al frente del servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón durante tantos años.

A mis compañeros y amigos de la Unidad de Cardiología No Invasiva del Hospital Gregorio Marañón, por colaborar en el reclutamiento de los pacientes de este trabajo, por su inmensa generosidad y por su apoyo constante. A la Dra. Ana González Mansilla, por acompañarme siempre, en los buenos momentos, y también en los más difíciles.

A Yolanda Benito y a Jenifer Gutiérrez, por su empatía y su buen hacer, sin ellas éste y otros tantos proyectos de investigación del servicio no serían posibles.

Al Dr. Juan A. Guzmán De Villoria por su impecable aportación en el análisis de las pruebas de neuroimagen de este trabajo; y a la Dra. Cristina Pascual Izquierdo, por colaborar en el estudio de los marcadores de hemostasia con pericia y acierto.

En estas líneas quiero acordarme especialmente de mi padre, que desde pequeña me inculcó el amor a la Medicina; como en tantos otros momentos de mi vida académica y profesional, sé que estaría profundamente orgulloso de la consecución de este trabajo. Por supuesto a mi madre, por su entrega constante, su capacidad de sacrificio y por inculcarme el valor del esfuerzo y la constancia. Y a mis hermanas, que siempre han sido un referente para mí, el espejo donde mirarme.

A Miguel, por su apoyo incondicional, por sus sabios consejos y por hacerme mejor persona. Y a mis hijos, Guillermo, Miguel e Ignacio, que le dan sentido a todo.

A todos ellos, muchas gracias.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

La presente tesis doctoral se ha desarrollado con la financiación de la Sociedad Española de Cardiología (proyecto ISBIDCM), del Instituto de Salud Carlos III (PACER-1 PI21/00274) y por el *Fondo Europeo de Desarrollo Regional* (FEDER).

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 15 |
| ABSTRACT | 18 |
| ABREVIATURAS | 20 |
| 1. INTRODUCCIÓN | 22 |
| 1.1 Ictus cardioembólico: la magnitud del problema. | 24 |
| 1.2 La Enfermedad Cerebrovascular | 26 |
| 1.2.1 Definición y clasificación de los ictus. | 26 |
| 1.2.2 Ictus cardioembólico..... | 28 |
| 1.2.3 Ictus embólico de origen indeterminado. | 39 |
| 1.2.4 Infarto cerebral silente | 40 |
| 1.3 Fisiopatología del ictus cardioembólico..... | 43 |
| 1.4 Ictus cardioembólico y miocardiopatía dilatada..... | 46 |
| 1.4.1 Concepto, causas y fisiopatología de la miocardiopatía dilatada. | 46 |
| 1.4.2 Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico de la miocardiopatía dilatada. | 49 |
| 1.4.3 Epidemiología de las complicaciones trombóticas en la miocardiopatía dilatada. | 49 |
| 1.4.4 Fisiopatología del ictus en la miocardiopatía dilatada..... | 50 |
| 1.5 Estudio del Flujo Intracardiaco | 52 |
| 1.5.1. Medida Clínica del Flujo intracardiaco | 53 |
| 1.5.2. Análisis del flujo intraventricular | 61 |
| 1.5.3. Transporte de la sangre en el corazón normal | 63 |
| 1.6 Alteraciones del flujo en la miocardiopatía dilatada..... | 65 |
| 1.7 Cuantificación de la estasis sanguínea y del riesgo embólico..... | 69 |
| 1.7.1. Métricas para la cuantificación de la estasis sanguínea..... | 70 |
| 1.7.2. Medida de la estasis y riesgo embólico en los pacientes con cardiopatía | 72 |

| | | |
|-------|---|----|
| 1.8 | Marcadores de hemostasia | 75 |
| 2 | HIPÓTESIS | 78 |
| 2.1 | Hipótesis general | 78 |
| 2.2 | Hipótesis específicas | 78 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 79 |
| 3.1 | Objetivo Primario..... | 79 |
| 3.2 | Objetivos Secundarios..... | 79 |
| 4 | MATERIAL Y MÉTODOS | 80 |
| 4.1 | Diseño del estudio | 80 |
| 4.2 | Población del estudio | 80 |
| 4.3 | Tamaño muestral | 81 |
| 4.4 | Variables del estudio y pruebas complementarias | 82 |
| 4.4.1 | Variables demográficas y clínicas | 82 |
| 4.4.2 | Ecocardiografía-Doppler | 82 |
| 4.4.3 | RM Cerebral | 83 |
| 4.4.4 | RM Cardíaca..... | 84 |
| 4.4.5 | Estudio electrocardiográfico basal | 84 |
| 4.4.6 | Analítica sanguínea..... | 84 |
| 4.4.7 | Valoración neurológica y psiquiátrica..... | 85 |
| 4.5 | Cuantificación de la estasis intraventricular mediante técnicas de imagen | 86 |
| 4.5.1 | Cuantificación del tiempo de residencia..... | 86 |
| 4.5.2 | Cuantificación del tiempo de estasis | 87 |
| 4.5.3 | Caracterización de los vórtices intraventriculares | 88 |
| 4.6 | Metodología estadística..... | 90 |
| 5 | RESULTADOS | 91 |
| 5.1 | Características basales de la población estudiada | 91 |
| 5.2 | Prevalencia de ictus, infarto cerebral silente y trombosis intraventricular | 93 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 5.3 | Características clínicas y demográficas de los pacientes con eventos cerebrales ... | 94 |
| 5.4 | Caracterización mediante pruebas de imagen de los pacientes con eventos cerebrales | 94 |
| 5.5 | Caracterización del flujo intraventricular en los pacientes con eventos cerebrales | 96 |
| 5.6 | Marcadores de hemostasia | 101 |
| 5.7 | Evaluación neuropsiquiátrica. | 102 |
| 6 | DISCUSIÓN..... | 103 |
| 6.1 | Prevalencia del infarto cerebral silente y trombosis intracavitaria en los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica. | 104 |
| 6.1.1 | Prevalencia del infarto cerebral silente..... | 104 |
| 6.1.2 | Prevalencia de la trombosis intraventricular | 104 |
| 6.2 | Predictores de riesgo de eventos isquémicos cerebrales. | 107 |
| 6.2.1 | Rendimiento de variables clínicas y demográficas para identificar ictus e infarto cerebral silente en pacientes con MCDNI. | 107 |
| 6.2.2 | Rendimiento de parámetros de imagen para identificar ictus e infarto cerebral silente en pacientes con MCDNI..... | 108 |
| 6.2.3 | Rendimiento del análisis del flujo intraventricular para identificar ictus e infarto cerebral silente en pacientes con MCDNI. | 111 |
| 6.3 | Marcadores de hemostasia | 115 |
| 6.4 | Implicaciones clínicas | 116 |
| 6.5 | Limitaciones | 118 |
| 7 | CONCLUSIONES | 120 |
| 8 | REFERENCIAS | 122 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|-----|
| Tabla 1. Criterios SSS-Toast de ictus isquémico cardioembólico..... | 33 |
| Tabla 2. Fuentes cardioembólicas de ictus isquémico..... | 34 |
| Tabla 3. Causas no genéticas de miocardiopatía dilatada no isquémica | 47 |
| Tabla 4. Características basales de la cohorte | 92 |
| Tabla 5. Resultados analíticos y características electrocardiográficas de la cohorte | 94 |
| Tabla 6. Datos de ecocardiografía transtorácica de la cohorte | 95 |
| Tabla 7. Datos de resonancia magnética cardiaca de la cohorte..... | 96 |
| Tabla 8. Análisis del flujo intraventricular | 98 |
| Tabla 9. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico de las distintas variables ecocardiográficas | 99 |
| Tabla 10. Parámetros de hemostasia de la cohorte inicial | 102 |
| Tabla 11. Evaluación neuropsiquiátrica de la cohorte..... | 102 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza. | 26 |
| Figura 2. Infarto cerebral silente. Resumen de las enfermedades cardiacas embolígenas y los procedimientos cardiacos que se han relacionado con la presencia de infartos cerebrales silentes, y sus consecuencias clínicas. | 41 |
| Figura 3. Esquema de la triada de Virchow | 43 |
| Figura 4. Miocardiopatía dilatada. Esquema de los criterios diagnósticos y curso clínico de la enfermedad..... | 46 |
| Figura 5. Esquema de generación de vórtices en el interior del ventrículo izquierdo... | 52 |
| Figura 6. Boceto de la adquisición de velocidades en el plano apical mediante ecocardiografía Doppler transtorácica..... | 54 |
| Figura 7. Diagrama del método de adquisición y postprocesado de Vector Flow Mapping. Adquisición de las velocidades radiales mediante ecocardiografía Doppler color en plano apical 3C, adquisición del modo B, y el postprocesado digital para reconstruir la velocidad perpendicular. | 55 |
| Figura 8. Velocimetría de partículas mediante ecocardiografía con contraste en el ventrículo izquierdo de un corazón normal, durante las fases de llenado precoz (A), llenado tardío (B) y eyección (C). | 57 |
| Figura 9. Blood Speckle Imaging. Ejemplo de visualización del flujo en el interior de la orejuela izquierda utilizando esta técnica, que muestra la dirección del flujo mediante flechas..... | 58 |
| Figura 10. Visualización del flujo directo en el ventrículo derecho (color azul) e izquierdo (color rojo y amarillo) en la fase de llenado precoz, sobre un plano apical de 4C, determinado por PC-MRI. | 59 |
| Figura 11. Flujo 4D por PC-MRI en dos pacientes con válvula aórtica bicúspide. El paciente de la figura A presenta mínima dilatación de aorta ascendente, mientras que el paciente de la figura B tiene un aneurisma con marcada alteración del flujo a ese nivel. | 60 |
| Figura 12. Esquema del vórtice generado durante la diástole ventricular. Componente principal (S _{main}) y componente secundario (S _{sec}) de localización posterior en su visualización en un plano 2D..... | 61 |
| Figura 13. Mapas de velocidad de la sangre en un sujeto sano, adquirido en el plano apical 3 cámaras durante la fase de llenado rápido (a y b), diástasis (c), llenado tardío (d), inicio de la eyección (e) y eyección (f)..... | 62 |

| | |
|--|-----|
| Figura 14. Transporte de la sangre en un sujeto sano. a) Esquema de los diferentes volúmenes de la sangre. b) Cuantificación de estos volúmenes utilizando estructuras coherentes Lagrangianas en un sujeto sano en el momento del cierre valvular mitral... | 64 |
| Figura 15. Mapas de velocidad de la sangre en un paciente con miocardiopatía dilatada durante la fase de llenado rápido (a y b), diástasis (c), llenado tardío (d), inicio de la eyección (e) y eyección (f), caracterizado por la formación de un vórtice de gran tamaño que persiste durante todo el ciclo cardiaco..... | 65 |
| Figura 16. Transporte de la sangre en un sujeto sano y en un paciente con miocardiopatía en el momento del cierre valvular mitral. a) Esquema de los diferentes volúmenes de la sangre. Cuantificación de estos volúmenes utilizando estructuras coherentes Lagrangianas en el sujeto sano (b) y en el ventrículo dilatado (c). | 67 |
| Figura 17. Ecocontraste espontáneo en el interior del ventrículo izquierdo | 69 |
| Figura 18. Mapa del tiempo de residencia de la sangre en el interior del VI, obtenido en el plano apical 3 cámaras a partir de velocimetría por Doppler color. | 71 |
| Figura 19. Esquema de las alteraciones estructurales y del flujo que tienen lugar en los pacientes con miocardiopatía dilatada, en comparación con un sujeto sano..... | 72 |
| Figura 20. Proceso de hemostasia. La hemostasia primaria implica la formación del tapón plaquetario tras el daño endotelial y la exposición del subendotelio procoagulante. La hemostasia secundaria está mediada por factores de coagulación que permiten la formación del tapón de fibrina..... | 76 |
| Figura 21. Esquema del método de adquisición y procesado de las imágenes mediante ecocardiografía para obtener los parámetros de estasis..... | 89 |
| Figura 22. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y los eventos primarios del estudio..... | 93 |
| Figura 23. Ejemplos de mapas de tiempo de residencia y RM cerebral. Panel 1 (a-b): Distribución del T_R en el VI y RM cerebral de un paciente con MCDNI sin eventos. Paneles 2 y 3 (a-b): Distribución del T_R en el VI y RM cerebral de dos pacientes con MCDNI con un ISC (panel 2) y con un ictus (panel 3)..... | 97 |
| Figura 24. Curvas ROC del tiempo de residencia y la fracción de eyección para predecir el objetivo primario combinado (infarto cerebral silente, antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio y/o trombosis intraventricular). | 100 |
| Figura 25. Curvas ROC del tiempo de estasis, T_s , en las regiones de estasis y regiones con estasis severo para predecir el evento primario combinado (infarto cerebral silente, | |

antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio y/o trombosis intraventricular).
..... 101

RESUMEN

Introducción: Los ictus cardioembólicos son una de las complicaciones más devastadoras de los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI). Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo de ictus de 3 a 8 veces mayor respecto a la población general, y presentan una prevalencia de hasta el 30% de infartos cerebrales silentes (ICS). Estos últimos constituyen un potente marcador de riesgo tanto de ictus clínico como de mortalidad global en estudios poblacionales, y son causantes de importante invalidez vinculada a deterioro cognitivo, demencia y depresión. Sin embargo, los ensayos clínicos de prevención primaria del ictus en estos pacientes han tenido un resultado neutro, dado que el beneficio de la anticoagulación se contrarresta por un incremento de las complicaciones hemorrágicas.

La trombosis mural intraventricular es un factor de riesgo de sufrir eventos cardioembólicos. En pacientes con MCDNI se produce una estasis del flujo que acompaña al remodelado ventricular y a la disfunción miocárdica, uno de los pilares fundamentales de la tríada de Virchow de la trombosis. Esta estasis sanguínea, favorece la formación de pequeños trombos intracavitarios entre las trabéculas del ventrículo izquierdo (VI) que pueden embolizar distalmente.

Hasta ahora, la presencia y magnitud de la estasis sanguínea en el corazón se había analizado de forma cualitativa mediante la gradación subjetiva del ecocontraste espontáneo a partir de imágenes de ecocardiografía en modo-B. Este proceso no es cuantificable y es altamente operador dependiente y sensible a otros aspectos diferentes a la propia estasis sanguínea. En los últimos años, el desarrollo de técnicas de post-procesado de datos de velocimetría del flujo intracardiaco, obtenidos mediante técnicas de imagen, ha permitido una caracterización robusta de numerosos aspectos de la dinámica de fluidos dentro del corazón. Utilizando ecocardiografía transtorácica es actualmente posible mapear de forma precisa la topología del flujo de sangre en el VI, y medir el tiempo de residencia de la misma dentro de las cavidades cardiacas, lo que permite identificar regiones de estasis sanguínea dentro del ventrículo izquierdo.

Hipótesis y objetivos:

La cuantificación de la estasis ventricular mediante el postprocesado de imágenes de ecocardiografía 2D Doppler color puede contribuir a la gradación del riesgo de ictus cardioembólico en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica. El objetivo que

se plantea en esta tesis es analizar, en un estudio piloto, la eficacia diagnóstica de esta herramienta, respecto a las técnicas tradicionales de imagen cardíaca, para identificar presencia de ictus, eventos embólicos silentes o trombosis intracavitaria en pacientes con MCDNI.

Métodos: El ensayo clínico ISBIDCM, *Imaging Silent Brain Infarct in Dilated Cardiomyopathy* (NCT 03415789), fue un estudio transversal en pacientes con MCDNI en ausencia de fibrilación auricular que incluyó pacientes de dos fuentes: 1) un reclutamiento prospectivo de pacientes con MCDNI y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <45% y 2) la identificación retrospectiva de pacientes con MCDNI e historia de evento neurológico cardioembólico previo. El evento primario del estudio fue un combinado de historia de ictus isquémico, trombo intraventricular o infarto cerebral silente. En la inclusión, se obtuvieron imágenes de estasis en el VI mediante ecocardiografía transtorácica y, a los pacientes sin eventos neurológicos previos, se realizó una resonancia magnética cardíaca y cerebral. Se midieron niveles de factores de coagulación y parámetros de hemostasia a partir de muestras sanguíneas. Para cuantificar la estasis sanguínea, se reconstruyeron los campos de velocidad de la sangre 2D utilizando *Vector Flow Mapping*, y se calculó el tiempo de residencia promedio (T_R) de la sangre dentro del VI mediante herramientas de postprocesado de imagen. Además, evaluamos la tasa de distorsión de los volúmenes de sangre dentro de las regiones con tiempos de residencia elevados, lo que nos permitió definir un “tiempo de estasis”, T_s . Se realizaron análisis secundarios del flujo para caracterizar los vórtices intraventriculares, definiendo su tamaño y su circulación media.

Resultados: De los 89 pacientes reclutados, 18 pacientes mostraron un evento primario: 9 pacientes presentaron un ictus o accidente isquémico transitorio y 9 pacientes tenían infartos cerebrales silentes en la RM cerebral. El tiempo de residencia medio de la sangre mostró buena capacidad para identificar el evento primario (AUC (95% CI) = 0.75 (0.6-0.89), $p= 0.001$). Un $T_R > 2.21$ ciclos mostró una sensibilidad de 0.83 (0.55-1.00) y una especificidad de 0.73 (0.61-0.95), superior a la de parámetros de imagen convencionales como el *strain* o la fracción de eyección (AUC (95% CI) = 0.54 (0.45-0.6) y 0.50 (0.34-0.66), respectivamente). Si consideramos exclusivamente la capacidad de identificar ictus o accidente isquémico transitorio, el AUC fue 0.92 (0.85-1.00) con un *odds ratio*= 7.2 (2.3 – 22.3) por ciclo, $p< 0.001$. El T_s de las regiones de sangre con tiempos de residencia

altos ($T_R > 2$ ciclos) y muy altos ($T_R > 6$ ciclos) fue significativamente superior en los pacientes con un evento primario. Estos pacientes presentaron además vórtices más débiles y de menor tamaño que aquellos pacientes sin eventos.

Conclusiones: En pacientes con MCDNI en ritmo sinusal, los índices de estasis intraventricular obtenidos mediante ecocardiografía transtorácica, se relacionaron con la aparición de eventos isquémicos cerebrales, y presentan mayor sensibilidad y especificidad que los parámetros de imagen convencionales. La cuantificación de estasis mediante imagen podría ser útil para guiar la anticoagulación en prevención primaria de los pacientes con disfunción sistólica.

ABSTRACT

Background: Cardioembolic stroke is one of the most devastating complications of non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM). Patients with NIDCM show an annual incidence of stroke 3 to 8 times higher than the age-matched population; and these patients have high prevalence up to 30% of silent brain infarcts (SBI). SBI are highly sensitive predictors of clinical stroke and mortality in population studies, and a documented source of disability associated to cognitive impairment, dementia and depression. However, in clinical trials of primary prevention, the benefits of anticoagulation were neutralized by the risk of bleeding.

Intraventricular thrombosis is a known risk factor of cardioembolic events. Based on Virchow triad of thrombosis, global and regional left ventricle (LV) chamber abnormalities, as the ones found in NIDCM, induce an alteration in the physiological blood flow transit inside the chamber that may lead to regions of increased blood stasis and the formation of small clots which can embolize.

Until recently, the assessment of blood stasis inside the heart was qualitatively and based only on the visual interpretation of spontaneous contrast from B-mode ultrasound, which is highly subjective, equipment dependent and it is influenced by technical aspects unrelated to stasis. In recent years, the development of computational methods to analyse blood flow inside the heart using conventional image modalities allows to obtain robust measurements of intracardiac flows in the clinical setting. Now, using transthoracic echocardiography, it is feasible to characterize blood transport and to obtain patient-specific maps of blood residence time, a direct marker of intraventricular blood stasis.

Hypothesis and objectives:

We believe intraventricular stasis indices, derived from residence time mapping of blood, may be useful to assess the cardioembolic risk in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. Our main objective was to analyse the diagnostic power of this tool, against traditional image indices in a pilot study, to identify stroke, silent brain infarcts, or intraventricular thrombosis in NIDCM patients.

Methods:

We performed the ISBIDCM clinical trial, “Imaging Silent Brain Infarct in Dilated Cardiomyopathy” (NCT 03415789), a cross-sectional study in patients with NIDCM and no history of atrial fibrillation (AF) from two sources: 1) a prospective enrollment of unselected patients with left ventricular ejection fraction <45% and 2) a retrospective identification of patients with a history of previous cardioembolic neurological event. The primary endpoint integrated a history of ischemic stroke, transient ischemic attack (TIA), the presence intraventricular thrombus, or a silent brain infarction assessed by imaging. All patients underwent an exhaustive echocardiography with residence time/stasis imaging. In patients with no history of ischemic neurological event a cardiac and brain magnetic resonance examinations, and a laboratory test for assessment of coagulation were also performed. We calculated two-dimensional, time-resolved (2D+t) blood flow fields inside the LV using Vector Flow mapping from the echocardiography examinations and used them to obtain its residence time (R_T). A stasis timescale, T_s , that accounts for degree of distortion blood experience inside stagnant regions was also calculated. We also characterize the size and circulation of the vortices found in the LV flow.

Results: Of the 89 recruited patients, 18 showed a positive primary endpoint: 9 patients had a history stroke or TIA and another 9 were diagnosed with SBIs in the brain imaging. R_T performed good to identify the primary endpoint (AUC (95% CI) = 0.75 (0.6-0.89), $p=0.001$). A $R_T > 2.21$ cycles showed a sensitivity of 0.83 (0.55-1.00) and specificity of 0.73 (0.61-0.95), which were higher than sensitivity and specificity of conventional parameters as strain or ejection fraction. When accounting only for identifying a history of stroke or TIA, AUC for R_T was 0.92 (0.85-1.00) with and odds ratio=7.2 (2.3 – 22.3) per cycle, $p < 0.001$. In contrast, performance of traditional indices, such as strain or ejection fraction was only moderate (AUC (95% CI) = 0.54 (0.45-0.6) and 0.50 (0.34-0.66), respectively). Stasis timescales of both stagnant regions ($R_T > 2$ cycles) and severely stagnant regions ($R_T > 6$ cycles) also outperformed conventional metrics. Patients with NIDCM and a positive primary endpoint showed smaller and weaker vortices than patients without events.

Conclusions: In patients with NIDCM in sinus rhythm, stasis imaging derived from echocardiography was closely related to the burden of stroke and silent brain infarcts and performed better than traditional indices to predict cardioembolic events. Stasis imaging may be useful to guide primary stroke prevention in patients with systolic dysfunction.

ABREVIATURAS

| | |
|----------|--|
| ADC | Coeficiente de difusión aparente |
| ADP | Adenosín difosfato |
| AIT | Accidente isquémico transitorio |
| ARAII | Antagonistas de los receptores de angiotensina II |
| ARNI | Inhibidor del receptor de angiotensina neprilisina |
| AUC | Área bajo la curva |
| BSI | <i>Blood Speckle Imaging</i> |
| CIE | Clasificación internacional de enfermedades |
| DM | Diabetes mellitus |
| DTDVI | Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo |
| DWI | <i>Diffusion weighted imaging</i> (secuencias de difusión) |
| ECG | Electrocardiograma |
| Echo-CDV | <i>2D color-Doppler velocimetry</i> (velocimetría Doppler color-2D) |
| Echo-PIV | Velocimetría de partículas por imagen mediante ecocardiografía |
| EPI | Índice de propagación de la onda E |
| ER | Eyección retrasada |
| ESUS | <i>Embolic stroke of unknown source</i> (infarto cerebral embólico de origen indeterminado) |
| ETE | Ecocardiograma transesofágico |
| FA | Fibrilación auricular |
| FD | Flujo directo |
| FEVI | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo |
| FLAIR | <i>Fluid-attenuated inversion recovery</i> (recuperación de la inversión atenuada de fluido) |
| FOP | Foramen oval permeable |
| FR | Flujo retenido |
| FvW | Factor Von Willebrand |
| HTA | Hipertensión arterial |
| HIT | <i>High intensity transient signals</i> (señales transitorias de alta intensidad) |
| IAM | Infarto agudo de miocardio |
| IC | Insuficiencia cardiaca |

| | |
|--------|--|
| IC | Intervalo de confianza |
| ICAM4 | Molécula de adhesión intercelular tipo 4 |
| IECA | Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina |
| IMR | Índice de motilidad regional |
| INR | <i>International normalized ratio</i> |
| ICS | Infarto cerebral silente |
| ISLGT2 | Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 |
| LCS | Estructuras Coherentes Lagrangianas |
| MCD | Miocardiopatía dilatada |
| MCDNI | Miocardiopatía dilatada no isquémica |
| MMSE | <i>Minimental State Examination</i> |
| MOLLI | <i>Modified Looklocker Inversion Recovery</i> |
| NACOs | Nuevos anticoagulantes orales |
| NO | Oxído nítrico |
| NYHA | New York Heart Association |
| PAI1 | Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 |
| PAR | Receptor activado de la proteasa |
| PC-MRI | <i>Phase contrast magnetic resonance imaging</i> (secuencias de contraste de fase en resonancia magnética) |
| RM | Resonancia magnética |
| TAVI | <i>Transcatheter aortic valve implantation</i> (Implante de prótesis aórtica transcatéter) |
| TC | Tomografía computerizada |
| t-PA | Activador tisular del plasminógeno |
| T_R | Tiempo de residencia |
| T_S | Tiempo de estasis |
| TVD | <i>Total Variation Diminishing</i> |
| VFM | <i>Vortex Flow Imaging</i> |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| VR | Volumen residual |
| VTDVI | Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo |
| VTI | Integral de velocidad |

1. INTRODUCCIÓN

A pesar de un descenso paulatino durante las últimas décadas, las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de mortalidad en los países occidentales y se espera que en año 2030 sean la causa principal de muerte a nivel mundial.¹ Además de ser una fuente importante de mortalidad, los episodios cardioembólicos ocasionan una enorme morbilidad e invalidez. En torno al 25% de los ictus cardioembólicos ocurren en pacientes en ritmo sinusal en presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, de causa isquémica o no isquémica. Además, varios estudios han demostrado la alta prevalencia de infartos cerebrales silentes (ICS) en los pacientes con miocardiopatía dilatada en ausencia de fibrilación auricular.² Los infartos cerebrales silentes son una causa reconocida de discapacidad y mortalidad, y son predictores muy sensibles de ictus.³

Pese a ello, los ensayos clínicos aleatorizados de anticoagulación primaria en paciente con disfunción sistólica del VI en ritmo sinusal no han demostrado beneficio clínico significativo, dado el incremento de complicaciones hemorrágicas que asocia.⁴ Por ello, existe la necesidad de desarrollar marcadores robustos que permitan determinar el riesgo embólico en esta población de pacientes, aportando información más precisa e integrada para la toma de decisiones sobre su tratamiento y seguimiento.

Uno de los parámetros determinantes para el desarrollo de trombosis intracavitaria es la estasis del flujo que acompaña al remodelado ventricular y a la disfunción miocárdica de los pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD). Clásicamente, la magnitud de la estasis sanguínea en el corazón se ha analizado de forma cualitativa mediante la gradación subjetiva del contraste espontáneo en los estudios ecocardiográficos. Sin embargo, esta técnica es enormemente subjetiva, operador dependiente y no permite una cuantificación del tránsito de la sangre en las cámaras cardíacas.

Las técnicas de post-procesado computacional sobre datos de velocimetría del flujo obtenidos mediante técnicas de imagen desarrolladas en las últimas décadas permiten una caracterización robusta y completa de numerosos aspectos de la dinámica de fluidos dentro del corazón.⁵ Varios trabajos tanto clínicos como de simulación han demostrado que el estasis y el lavado de la sangre en la cavidad ventricular izquierda están determinados por los patrones del flujo que se desarrollan en la cavidad. En particular, la generación de un vórtice durante la fase de llenado parece jugar un papel determinante para mezclar la sangre en el VI, al inducir velocidades en el flujo sanguíneo en regiones distales a la válvula mitral.⁶ En los últimos años se han definido índices para cuantificar la estasis

sanguínea, como el tiempo de residencia, que representa el tiempo medio que permanece una partícula de sangre en el interior de la cavidad.

La presente tesis doctoral ha sido diseñada para cuantificar por primera vez la estasis sanguínea en el ventrículo izquierdo de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica mediante el postprocesado de imágenes de ecocardiografía 2D Doppler color. Esto nos permitirá analizar la relación entre las variables cuantitativas de estasis intraventricular con la prevalencia de eventos embólicos silentes y trombosis intracavitaria determinada por resonancia magnética (RM).

Con objeto de poner el presente trabajo en contexto, en esta introducción revisaremos la epidemiología y clasificación de los ictus, centrándonos en la prevalencia, la etiología y los criterios diagnósticos del ictus cardioembólico, y los infartos cerebrales silentes. Además, se detallará la fisiopatología de los eventos embólicos en los pacientes con miocardiopatía dilatada, y se resumirán las causas, síntomas y tratamiento de la miocardiopatía dilatada no isquémica, haciendo hincapié en las complicaciones tromboembólicas. Seguidamente, se detallarán los métodos disponibles en la actualidad para caracterizar el flujo intracardiaco, las características fisiológicas del flujo en el ventrículo izquierdo y cómo se altera en las miocardiopatías. Por último, se revisarán los índices desarrollados en la actualidad para cuantificar la estasis sanguínea mediante técnicas de imagen, y se realizará un breve resumen de los marcadores de hemostasia implicados en la trombogénesis evaluados en este trabajo.

1.1 Ictus cardioembólico: la magnitud del problema.

La enfermedad cerebrovascular es uno de los motivos más frecuentes de asistencia neurológica urgente y constituye un grave problema de salud pública. Hasta 23 millones de personas sufren un ictus cada año en el mundo, lo que los convierte en la segunda causa de muerte por detrás de la cardiopatía isquémica. El ictus fue responsable de una de cada 19 muertes en Estados Unidos en 2019.⁷ En ese año, el número muertes debidas a ictus isquémicos superó los tres millones en todo el mundo, representando hasta el 17% de las muertes de causa cardiovascular.⁸ Está previsto que esta cifra aumente hasta 4.9 millones en 2030,⁹ lo que hace que su prevención se haya convertido en un problema clínico de gran relevancia. En España, la incidencia anual de ictus se estima en 187,4 casos por cada 100.000 habitantes.¹⁰ Al año mueren aproximadamente 27.000 personas a causa de las enfermedades cerebrovasculares, siendo ésta la segunda causa de muerte en nuestro país y la primera en mujeres.

Además de ser una fuente importante de morbilidad e invalidez, los ictus representan la tercera causa más común de discapacidad, y son la primera causa de discapacidad grave de origen neurológico en los adultos.¹¹ Dos de cada tres personas que sobreviven a un ictus presentan algún tipo de secuela, en muchos casos invalidante,¹² lo que incrementa notablemente la necesidad de recibir asistencia o cuidados.

Los ictus suponen un gasto socio sanitario muy elevado, que se estima se incrementará en los próximos años, debido al envejecimiento de nuestra población. En España, el coste total medio por paciente que ha sufrido un ictus es de 27.711 € al año, y el coste total de los nuevos casos de ictus en España se estima en 1.989 millones de euros cada año.^{10, 13}

Los ictus isquémicos representan hasta el 85% de todos los ictus y pueden producirse por diferentes causas, entre ellas la aterosclerosis en la circulación cerebral, la oclusión de pequeños vasos cerebrales o la obstrucción de un vaso de mayor calibre por un émbolo de origen cardiaco. El ictus de origen cardioembólico representa hasta un tercio de los eventos cerebrovasculares isquémicos,¹⁴ y su estudio está generando un gran interés por dos motivos: 1) su prevalencia se ha triplicado en las últimas dos décadas, y podría volver a triplicarse en 2050, según las predicciones realizadas en el Reino Unido,¹⁵ y 2) se asocian a mayor morbimortalidad que los ictus de otras etiologías, alcanzando un 20% de mortalidad intrahospitalaria en algunas series prospectivas.¹⁶ Entre las causas de este aumento en la prevalencia se encuentran un incremento del número de ictus asociados

a la fibrilación auricular (FA) y otras cardiopatías embolígenas en países desarrollados, así como a cambios demográficos como el aumento la esperanza de vida en los países en vías de desarrollo.

Basado en estas proyecciones demográficas, muchos autores coinciden en que para disminuir el impacto que tiene el ictus cardioembólico, los esfuerzos deben ir dirigidos a: 1) conocer la relación entre la fibrilación auricular, el substrato trombogénico auricular y el ictus, así como 2) implementar un *screening* poblacional de fibrilación auricular, y 3) desarrollar estrategias antitrombóticas para prevenir el embolismo cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca e infarto agudo de miocardio (IAM).¹⁴

1.2 La Enfermedad Cerebrovascular

1.2.1 Definición y clasificación de los ictus.

El ictus se define como el trastorno circulatorio cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva de la función de una o varias partes del encéfalo.¹⁷ En el caso de que la duración del déficit neurológico sea inferior a 24 horas, típicamente menos de una hora,¹⁸ y no se asocie a infarto cerebral permanente, nos encontramos ante un accidente isquémico transitorio (AIT). En el ictus, la duración de los síntomas es superior a 24 horas, y, en consecuencia, indica la presencia de una necrosis tisular.

Hay diferentes tipos de ictus según la naturaleza de la lesión (Figura 1).¹⁹ El ictus isquémico es debido a una falta de aporte de sangre a una determinada zona del parénquima encefálico, mientras que el ictus hemorrágico se debe a la rotura de un vaso sanguíneo encefálico con extravasación de sangre fuera del lecho vascular.²⁰ Los ictus isquémicos representan el 85% del total, mientras que el 15% son hemorrágicos.²¹

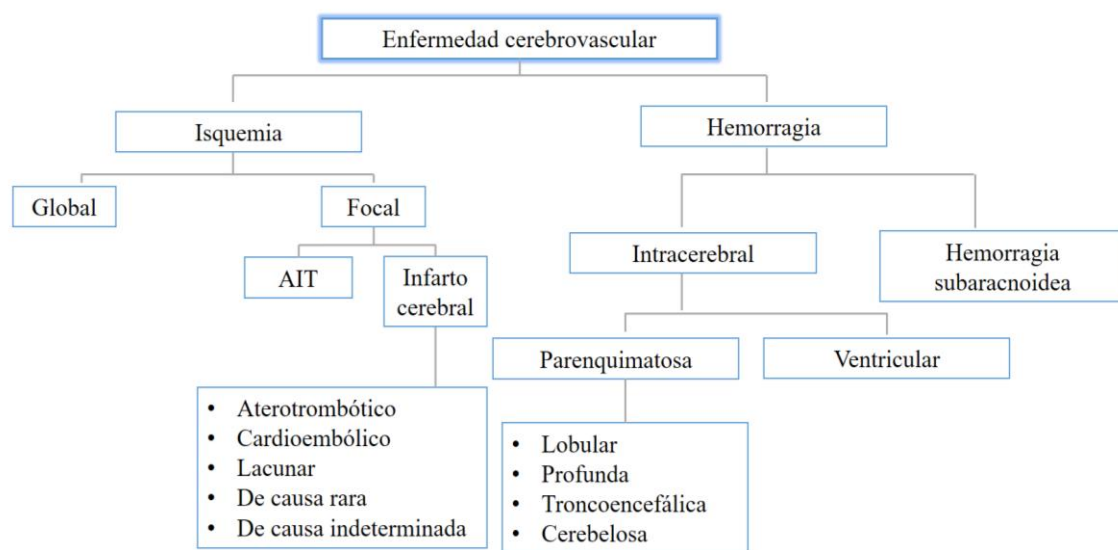


Figura 1. Clasificación de la enfermedad cerebrovascular según su naturaleza. Tomada de las Guías para el diagnóstico y tratamiento del ictus, Sociedad Española de Neurología.¹⁹

La categorización etiopatogénica del ictus es fundamental para su adecuado tratamiento, así como para determinar su pronóstico y las estrategias de prevención secundaria. Aunque no hay unos criterios unívocos, los más extendidos se basan en las clasificaciones TOAST (Trial Org-10172 Acute Stroke Treatment)²² y SSS-TOAST.²³

El sistema de clasificación TOAST se desarrolló a principios de los años noventa utilizando los métodos diagnósticos disponibles en la época, y se actualizó en 2005 mediante la clasificación SST-TOAST a raíz de los avances en las técnicas de imagen y un conocimiento más amplio de la epidemiología de esta enfermedad. Dentro de los ictus isquémicos, podemos distinguir 5 subtipos etiopatogénicos: el ictus aterotrombótico por enfermedad de gran vaso, el cardioembólico, el lacunar por enfermedad de pequeño vaso, el de causa inhabitual (disección arterial, vasculitis, vasoespasma, etc.) y el de etiología indeterminada o criptogénico después de un estudio adecuado.

1.2.2 Ictus cardioembólico.

Los ictus cardioembólicos son infartos cerebrales generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna cardiopatía embolígena. Clásicamente, los ictus embólicos se caracterizan por un inicio súbito de los síntomas neurológicos, que son máximos al inicio,²⁴ con una mejoría progresiva con el paso del tiempo. La disminución del nivel de consciencia es un factor que orienta a etiología cardioembólica y no aterotrombótica, así como la presencia de déficit neurológicos.²⁵

Se estima que la causa de cardioembolia más frecuente es la fibrilación auricular no asociada a enfermedad valvular reumática ni a prótesis valvulares, que explicaría en torno al 45% de los casos. La cardiopatía isquémica y la disfunción sistólica representan el 25% de las cardioembolias, las valvulopatías reumáticas y las prótesis valvulares otro 20%, y el resto, una miscelánea que incluyen patologías cardíacas poco frecuentes pero con alto poder embolígeno, como la endocarditis infecciosa.²⁶ La fisiopatología del ictus cardioembólico en los pacientes con fibrilación auricular se basa en que la pérdida de la contracción auricular provoca estasis sanguínea en el interior de la aurícula, activando la cascada de la coagulación a nivel de la orejuela izquierda, y provocando la formación y liberación de trombos.

Aunque la asociación entre fibrilación auricular e ictus es incuestionable, se ha demostrado que en un porcentaje importante de pacientes no hay relación temporal entre los episodios de fibrilación auricular y el evento embólico. Así, en el estudio ASSERT, sólo en un 8% de los pacientes que habían sufrido una embolia sistémica se halló episodios de FA subclínica previos al evento.²⁷ En el estudio TRENDS, en el 47% de los pacientes tampoco se registró ninguna arritmia antes de la embolia.²⁸ Este hecho, junto con la incapacidad de las estrategias de control de ritmo para reducir la incidencia de ictus,^{29, 30} y que en ausencia de otros factores de riesgo, el riesgo de ictus en pacientes con FA es similar al de los pacientes sin historia de FA,³¹ sugiere que existen otros mecanismos más allá de la propia alteración del ritmo cardíaco que vinculan la FA con el riesgo de padecer un ictus cardioembólico. La FA puede ser la manifestación secundaria de una miopatía auricular progresiva,³² y actualmente se considera más un marcador de riesgo que la causa directa de los ictus cardioembólicos.

En el caso de los pacientes con disfunción ventricular izquierda, la trombosis mural intraventricular es un factor de riesgo reconocido de eventos cardioembólicos.³³ La estasis sanguínea que tiene lugar en un ventrículo dilatado y disfuncionante es un factor

clave en la tríada de Virchow de generación de trombosis,³⁴ y se han descrito prevalencias de trombosis intraventricular variables entre el 2-44% según la técnica de diagnóstico utilizada y la población estudiada.^{35, 36}

Los criterios para iniciar tratamiento anticoagulante en prevención primaria en los pacientes con fibrilación auricular, aunque mejorables, están bien establecidos. Sin embargo, en los ensayos clínicos aleatorizados de anticoagulación en prevención primaria de ictus en pacientes con MCD, el beneficio de la anticoagulación se ve reducido por un aumento de las complicaciones hemorrágicas,⁴ como revisaremos con detalle más adelante. Así, en la actualidad se desconoce a qué pacientes con miocardiopatía dilatada se debe anticoagular en prevención primaria para prevenir los eventos tromboembólicos,^{37, 38} lo que les convierte en un objeto de investigación prioritario.

1.2.2.1 Epidemiología del ictus cardioembólico.

Aproximadamente, 1 de cada 4 ictus es de origen cardioembólico. En España, se ha estimado una tasa de incidencia de ictus isquémico cardioembólico de 28 casos por 100.000 habitantes-año.¹⁰ Estos datos podrían estar infraestimados, ya que un gran porcentaje de los ictus que se consideran de etiología indeterminada o criptogénicos se deben a eventos embólicos y no a enfermedad cerebrovascular in situ, lo que ha hecho surgir el concepto de ictus embólico de origen indeterminado (ESUS, acrónimo en inglés para *embolic stroke of unknown source*), como un nuevo evento de debate e investigación.³⁹ La mortalidad intrahospitalaria de los ictus cardioembólicos es elevada, significativamente superior a la de los ictus de otra etiología, y a los 5 años tan sólo 1 de cada 5 pacientes sobrevive.⁴⁰ Su probabilidad de recurrencia es superior a la de los ictus isquémicos por enfermedad de pequeño vaso. En un metaanálisis de cuatro grandes estudios poblacionales ésta se ha estimado en hasta el 12% a los 3 meses.⁴¹

Además, la gravedad y discapacidad resultantes del ictus cardioembólico son mayores que las de los ictus no cardioembólicos, y la duración de las hospitalizaciones es mayor, con el incremento en el consumo de recursos que conlleva. Los costes de la atención aguda de los pacientes con ictus o AIT cardioembólicos podrían exceder al de los ictus no cardioembólicos hasta en un 40%.⁴²

1.2.2.2 Etiología del ictus cardioembólico

Según la clasificación *Stop Stroke Study TOAST (SSS-TOAST)*²³ las causas principales del ictus cardioembólico son las siguientes:

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una alteración del ritmo que afecta a 37 millones de personas en todo el mundo,⁴³ y es el principal factor de riesgo de ictus cardioembólico a nivel poblacional. La fibrilación auricular representa hasta el 50% de todas las causas cardiológicas, y aumenta el riesgo de padecer un ictus de 3 a 5 veces.⁴⁴

El riesgo de ictus asociado a la fibrilación auricular es heterogéneo y se ha relacionado con las características clínicas de los pacientes. Actualmente, para estratificar el riesgo de ictus en el paciente con FA no asociada a estenosis mitral o a prótesis valvulares, la escala de riesgo más utilizada es la escala CHA₂DS₂-VA (insuficiencia cardiaca (IC), hipertensión arterial (HTA), edad >75 años, diabetes mellitus (DM), ictus previo, enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años), de manera que en pacientes con un score de riesgo mayor a 1 está indicado el tratamiento anticoagulante a largo plazo. Esta escala tiene una exactitud elevada para el riesgo bajo o intermedio, pero una especificidad baja para el riesgo alto,⁴⁵ por lo que se hace imprescindible el desarrollo de nuevas herramientas que ayuden a la toma de decisiones con respecto a la anticoagulación en estos pacientes, dadas las complicaciones a las que se asocia.

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca está asociada a un estado de hipercoagulabilidad⁴⁶, y es la segunda causa cardiológica de ictus embólico por detrás de la fibrilación auricular, siendo responsable de hasta 62.000 ictus anuales en todo el mundo.^{47, 48} La insuficiencia cardiaca se asocia a un estado protrombótico debido a la disfunción endotelial, inflamación e incremento en la producción de trombina que se ha constatado en estos pacientes, entre otras causas.⁴⁹ Son muchos los estudios que han mostrado que los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un mayor riesgo de tener ictus isquémicos,^{50, 51} y se ha estimado que dicho riesgo es 4.1 veces superior en varones y 2.8 veces en mujeres en grandes estudios poblacionales.⁴⁷ Además, el riesgo es aún mayor en los primeros 30 días tras el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.^{52, 53}

Disfunción ventricular sistólica

Varios estudios han mostrado que la presencia de disfunción ventricular, incluso cuando es ligera, es un factor de riesgo en ictus embólico, y se ha estimado un aumento del riesgo del 53% por cada 10% de caída en la fracción de eyección (FEVI),⁵⁴ también en los pacientes con disfunción ventricular tras un infarto.^{55,56,48} En otro gran estudio poblacional, como en el estudio CHARM (*Candesartán in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity*),⁵⁷ por el contrario, no se observó relación entre el

grado de disfunción ventricular e ictus, lo cual invita a pensar que en la trombosis intracavitaria influyen más factores además de la fracción de eyección.

Infarto de miocardio

El infarto agudo de miocardio es un factor de riesgo reconocido de ictus isquémico. En ausencia de fibrilación auricular, la mayoría de los ictus relacionados con los infartos son el resultado de la trombosis ventricular que sucede en áreas aquinéticas o disquinéticas.⁵⁸ De hecho, se ha identificado trombosis mural mediante ecocardiografía hasta en el 9% de los infartos anteriores,⁵⁹ que son los que se asocian a un mayor riesgo de ictus, y la cifra asciende al 19% cuando se utiliza la RM cardíaca para el diagnóstico y los pacientes tiene fracción de eyección deprimida.⁶⁰ Además, la realización de angioplastia durante un IAM conlleva su propio riesgo de ictus, siendo de hasta el 0.1% en series recientes,⁶¹ debido a embolias gaseosas o a microembolias cerebrales sólidas, ya sea por la formación de microtrombos en la punta de los catéteres, o por la manipulación de los mismos en la raíz aórtica, que puede liberar pequeños fragmentos de placas ateroscleróticas.

Placas aórticas de ateroma

Las placas de ateroma grandes, ulceradas, no calcificadas o móviles se han asociado a eventos isquémicos cerebrales,⁶² y las tasas de recurrencia de ictus en esta población son variables, siendo inferiores al 3% anual en series recientes, en probable relación con un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular.^{63, 64}

Foramen Oval Permeable

El foramen oval permeable (FOP) afecta al 25% de la población general y puede ser la causa de embolismo paradójico desde la circulación venosa a la arterial, siendo un factor de riesgo de ictus de mayor importancia en pacientes jóvenes. El cierre percutáneo del foramen oval permeable reduce el riesgo de recurrencia de ictus en aquellos pacientes en los que el foramen oval permeable no es un hallazgo incidental, y el mecanismo etiopatogénico más probable del ictus es la embolia paradójica. Entre los criterios predictores del beneficio del cierre percutáneo del FOP se encuentra la edad menor de 60 años, presencia de aneurisma del tabique interauricular, cortocircuito derecha-izquierda importante, presencia de una válvula de Eustaquio redundante o de red de Chiari en la aurícula derecha, y una longitud del túnel del FOP > 10 mm.⁶⁵⁻⁶⁷

Prótesis valvulares

El riesgo de ictus anual en los portadores de prótesis mecánicas se ha estimado en hasta un 4%, disminuyendo con la anticoagulación al 0.8% para las prótesis aórticas y a

1.3% para prótesis mitrales.⁶⁸ Las prótesis biológicas confieren un menor riesgo que las metálicas,⁶⁹ pero a pesar de un descenso de las complicaciones tromboembólicas por un mejor control del tratamiento antitrombótico, continúan siendo una importante causa de morbimortalidad en estos pacientes.

Endocarditis infecciosa

Se ha descrito una tasa de ictus isquémico de hasta el 14% en pacientes con endocarditis infecciosa.⁷⁰ El ictus en este contexto se asocia a unas tasas de mortalidad y morbilidad muy elevadas, debido a la frecuente embolización a varios territorios arteriales cerebrales de forma concomitante.

Otras causas

Existen otras causas de embolismo mucho menos frecuentes, como el fibroelastoma papilar, el mixoma y la calcificación mitral, que representan menos del 1% de los ictus cardioembólicos.³⁹

1.2.2.3 Diagnóstico del Ictus Cardioembólico

Los criterios diagnósticos del ictus cardioembólico se describen en las **Tablas 1 y 2**. Los ictus cardioembólicos producen lesiones en un territorio cortical (frente a los ictus lacunares que suelen tener localización subcortical), las áreas de infarto suelen ser de gran tamaño y hasta en la mitad de los casos afectan a múltiples territorios vasculares.⁷¹ Los ictus lacunares, por el contrario, afectan a regiones subcorticales y su tamaño suele ser menor a 1.5 cm.

Tabla 1. Criterios SSS-Toast de ictus isquémico cardioembólico

Criterios obligatorios

-
- Presencia de una cardiopatía embolígena (ver **Tabla 2**).
 - Exclusión de lesiones ateromatosas cerebrovasculares significativas y otras etiologías posibles.

En caso de que haya una enfermedad cardiaca de riesgo bajo y de haber descartado otras causas del ictus, se clasificará como «posible» ictus cardioembólico.

Otros criterios que indican este diagnóstico

1. Clínicos

- Déficit neurológico máximo instaurado bruscamente (en segundos o pocos minutos).
- Aparición durante la vigilia.
- Pérdida de consciencia (transitoria) y/o crisis comiciales al inicio del cuadro.
- Múltiples infartos cerebrales simultáneos.
- Infartos cerebrales o AIT previos en diferentes territorios vasculares.
- Historia o coexistencia de embolismos sistémicos.

2. Imagen

- En el TC, infarto de tamaño > 1,5 cm de localización generalmente cortical, en ocasiones hemorrágico, o múltiples infartos en diferentes territorios vasculares.
- En la angiografía: oclusiones angiográficas evanescentes, oclusión arterial aislada sin evidencia de lesiones ateroscleróticas o defecto central de relleno en la porción proximal de una arteria sin cambios ateroscleróticos

AIT: Accidente isquémico transitorio, TC: Tomografía computarizada.

Tabla 2. Fuentes cardioembólicas de ictus isquémico**Fuente cardioembólica definitiva**

-
- Fibrilación auricular y fluter auricular
 - Trombo en la aurícula y/o orejuela izquierdas
 - Trombo ventricular
 - Miocardiopatía dilatada (fracción eyección VI <30%)
 - Infarto de miocardio reciente (<4 semanas)
 - Prótesis valvular mecánica o biológica
 - Enfermedad valvular reumática (estenosis mitral)
 - Endocarditis (infecciosa, no infecciosa)
 - Mixoma auricular / otros tumores cardiacos

Fuente embólica de origen indeterminado

-
- Foramen oval permeable
 - Aneurisma del septo interauricular
 - Enfermedad valvular mitral (prolapso valvular, calcificación anular, *strands* valvulares)
 - Enfermedad valvular aórtica (esclerosis, estenosis, insuficiencia)
 - Humo en la aurícula izquierda
 - Aneurisma ventricular izquierdo sin trombo
-

VI: Ventrículo izquierdo. Adaptado de Yang et al.⁷²

En la fase aguda del ictus, las pruebas de imagen de la circulación intracraneal, como la tomografía computarizada o la angioresonancia magnética, muestran una interrupción abrupta de la arteria embolizada en ausencia de estrechamientos ateroscleróticos.²⁵ La mayor parte de las embolias cerebrales afectan a la circulación cerebral anterior, y sólo un 20% lo hacen a la circulación vertebrobasilar. No obstante, el requisito principal para diagnosticar un ictus cardioembólico es la evidencia de una potencial fuente de embolismo cardiaco en ausencia de enfermedad arterial cerebral significativa.

En un elevado porcentaje de casos las fuentes definitivas de ictus cardioembólico se pueden diagnosticar de forma adecuada a través de la historia clínica, la exploración física, un análisis sanguíneo, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, la monitorización del ritmo cardiaco (mediante telemetría hospitalaria o Holter de 24-48 horas) y un ecocardiograma transtorácico.⁷³

La utilidad de la ecocardiografía transesofágica (ETE) para determinar la etiología de los ictus con sospecha de cardioembolismo es más controvertida. Una revisión sistemática y un metaanálisis de 27 estudios que pretendía conocer la utilidad del ETE en el diagnóstico del ictus de etiología indeterminada demostró que esta prueba sentaba la indicación de anticoagulación en un tercio de los pacientes, aunque en un elevado porcentaje de casos esta indicación no estaba basada en la recomendaciones de las guías de práctica clínica, por lo que no queda claro si el uso rutinario de la ecocardiografía transesofágica en este contexto clínico es recomendable o no.⁷⁴

La monitorización cardiaca de larga duración ha demostrado ser de gran utilidad para la detección de FA subclínica,⁷⁵ y su utilización estaría indicada en los seis meses siguientes a haber sufrido un AIT o ictus de perfil ESUS. A pesar de ello, no hay evidencia científica sólida que demuestre que la anticoagulación en pacientes con episodios cortos de FA subclínica mejore el pronóstico de los pacientes que han tenido un ictus criptogénico. Además, se desconoce cuál es la duración mínima de los episodios de FA que aumentan el riesgo de la formación de trombos en la aurícula. Así, pese a un estudio etiológico exhaustivo, hasta un 30-40% de los ictus continúan siendo de origen desconocido,⁷⁶ por lo que son necesarias herramientas y nuevos marcadores de función cardiaca que permitan detectar qué pacientes tienen un riesgo aumentado de experimentar trombosis intracavitaria y eventos cardioembólicos.

1.2.2.4 Tratamiento del Ictus Cardioembólico

Uno de los pilares fundamentales del tratamiento de los ictus cardioembólicos es la anticoagulación oral en prevención secundaria. Sin embargo, el momento exacto en el que iniciar la anticoagulación continúa siendo objeto de controversia, debido al delicado balance entre el riesgo que sufrir una recurrencia del ictus o una transformación hemorrágica del evento primario. Las guías actuales de práctica clínica recomiendan diferir el inicio de la anticoagulación durante dos semanas tras el evento en caso de que exista riesgo elevado de transformación hemorrágica.⁷⁷

Clásicamente, el anticoagulante oral utilizado era el acenocumarol o la warfarina, con *international normalized ratio* (INR) objetivo entre 2 y 3 en la FA no valvular, y entre 2.5 y 3.5 en los pacientes con prótesis mitral mecánica. Una curva dosis-respuesta impredecible, el riesgo de interacciones farmacológicas y una fuerte influencia de la dieta ha hecho aparecer una nueva generación de anticoagulantes orales, los nuevos

anticoagulantes orales (NACOs) de acción directa, que tienen una curva dosis-respuesta más predecible lo que evita la realización de controles seriados. Actualmente las guías de práctica clínica los recomiendan para prevenir la recurrencia de ictus cardioembólico en pacientes que no presentan prótesis metálicas o estenosis mitral moderada o severa con preferencia sobre la warfarina o el acenocumarol, con una indicación clase IA.⁷⁸

1.2.2.5 Prevención primaria del ictus cardioembólico

- ***Anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular***

El tratamiento preventivo del ictus cardioembólico se basa en la anticoagulación, que se indica en función del riesgo embólico estimado según la escala CHA₂DS₂VA.^{78, 79} En pacientes con fibrilación auricular, ocho ensayos clínicos que incluyen más de 10,000 pacientes con FA permanente no valvular y sin antecedentes de ictus han demostrado que la warfarina disminuye de forma significativa el riesgo de ictus en comparación con la aspirina.⁸⁰ Los nuevos anticoagulantes previamente mencionados, que actúan como inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o como inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), han demostrado ser no inferiores a los antivitamina K en cuando a la prevención de ictus y reducen de forma significativa el riesgo de hemorragias, lo que se traduce en una disminución neta del riesgo de ictus y de mortalidad.⁸¹

Los ensayos clínicos con fármacos antiarrítmicos no han demostrado reducir el riesgo de ictus a pesar de conseguir unas tasas más elevadas de ritmo sinusal,^{29, 30} lo que sugiere que evitar los episodios de FA no previene por sí mismo la aparición de ictus, ya sea porque no se consigue erradicar completamente la arritmia, o porque el sustrato auricular trombogénico no se modifica a pesar de no tener episodios de fibrilación auricular. Lo mismo ocurre con la ablación por catéter de la fibrilación auricular, y las guías clínicas recomiendan no suspender la anticoagulación tras su realización si el paciente presenta una puntuación elevada en la escala CHA₂DS₂-VA.^{78, 79} En los últimos años se está investigando para mejorar las escalas de riesgo e introducir herramientas de predicción personalizadas, que incluyan biomarcadores sanguíneos⁸² o de imagen que aporten información sobre la anatomía o el flujo en el interior de la aurícula de los pacientes.^{83, 84 85}

- **Anticoagulación en pacientes con disfunción ventricular sistólica**

Aunque la incidencia de eventos embólicos asociados a la miocardiopatía dilatada es elevada, los ensayos clínicos que han evaluado la utilidad de la anticoagulación en pacientes con disfunción ventricular no han mostrado beneficios en términos de morbimortalidad. Los primeros estudios mostraron beneficios de la anticoagulación en pacientes con insuficiencia cardíaca,⁸⁶⁻⁸⁸ aunque son estudios que datan hace más de cincuenta años, donde la función ventricular era desconocida, y la prevalencia de enfermedad reumática y fibrilación auricular era muy elevada. En estudios prospectivos posteriores en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular los resultados fueron contradictorios, algunos mostraron beneficios con la anticoagulación,^{56, 89} mientras que otros no.⁹⁰

En los últimos años se han publicado cinco ensayos clínicos aleatorizados, cuatro de ellos con warfarina (WASH⁹¹, HELAS⁹², WATCH⁹³, y WARCEF⁹⁴ *trials*) y uno de ellos con anticoagulantes orales de acción directa (COMMANDER-HF),⁹⁵ que compararon la eficacia de la anticoagulación frente a aspirina para disminuir la mortalidad y los eventos cerebrovasculares en pacientes con disfunción ventricular en ritmo sinusal. En ninguno de ellos hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa, muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales entre los grupos que recibieron anticoagulación y los que no la recibieron.

El estudio COMMANDER-HF⁹⁵ surgió a partir de la hipótesis de que la anticoagulación con NACOs, que ha demostrado ser tan eficaz como los anticoagulantes anti-vitamina K y más segura en términos de sangrado, podría minimizar los efectos adversos asociados a la anticoagulación y mostrar beneficio clínico. Se aleatorizaron 5022 pacientes con IC y FEVI \leq 40%, cardiopatía isquémica en ausencia de FA a rivaroxabán 2.5 mg/12h frente a placebo. No hubo diferencias en la mortalidad por cualquier causa tras 21 meses de seguimiento ni en el evento primario combinado de mortalidad por cualquier causa, IAM o ictus. Rivaroxabán redujo la tasa de ictus de 1.6 a 1.1 eventos por 100 personas-año, a consta de un incremento en las hemorragias mayores de 1.2 a 2.0 eventos año.

Así, a pesar de que la anticoagulación reduce el riesgo de ictus isquémico en un 37% en esta población comparado con placebo, el beneficio se ve menoscabado por un aumento de las complicaciones hemorrágicas, incluso en paciente tratados con NACOs.⁴ Por todo ello, no existe evidencia concluyente de la utilidad del tratamiento antitrombótico (antiagregación o anticoagulación) para reducir eventos tromboembólicos

o mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica que están en ritmo sinusal, y las guías de práctica clínica no recomiendan la utilización de tratamiento anticoagulante en ausencia de antecedente de eventos embólicos, trombo intraventricular agudo o fibrilación auricular.^{53, 96, 97} Sin embargo, todos estos estudios insisten en la necesidad de identificar el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI deprimida en ritmo sinusal que tienen un mayor riesgo de ictus. Más allá de los factores de riesgo clínicos o de la fracción de eyección, son necesarias herramientas fiables que permitan seleccionar de forma precisa a los pacientes con riesgo elevado de sufrir complicaciones tromboembólicas que puedan beneficiarse del tratamiento anticoagulante.

- ***Anticoagulación en el infarto agudo de miocardio***

El tratamiento antitrombótico con triple terapia (doble antiagregación y anticoagulación) en pacientes con infarto está asociado con tasas más elevadas de sangrado, también en el caso de los nuevos anticoagulantes,⁹⁸⁻¹⁰⁰ y las guías de práctica clínica actuales solo recomiendan iniciar anticoagulación en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST en caso de evidencia de trombo mural, y valorarlo con un nivel de evidencia bajo en los infartos anteriores con regiones aquinéticas o disquinéticas sin evidencia de trombo.¹⁰¹

1.2.3 Ictus embólico de origen indeterminado.

El ictus embólico de origen indeterminado representa hasta el 17% de todos los pacientes con ictus, afectan a pacientes jóvenes con ictus no tan graves, y la tasa anual de recurrencias es elevada, alcanzando cifras de hasta el 5%.¹⁴ Se definen como ictus embólico de origen indeterminado aquellos ictus isquémicos criptogénicos no lacunares, en el que se sospecha un origen embólico, por lo que podrían beneficiarse de la anticoagulación, aunque no se documenta patología cardioembólica definitiva ni enfermedad vascular proximal. Los ictus ESUS representan un grupo heterogéneo desde el punto de vista etiológico y pueden estar causados por diferentes fuentes de tromboembolismo, entre las principales se encuentran la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo, y placas ateroscleróticas en el árbol arterial que irrigan el territorio infartado.^{102, 103}

Se ha hipotetizado que la anticoagulación oral disminuiría el riesgo de recurrencia de ictus en pacientes con ESUS, para lo que se llevaron a cabo tres grandes ensayos clínicos, NAVIGATE ESUS,¹⁰⁴ RE-SPECT ESUS¹⁰⁵ y ARTESIA,¹⁰⁶ comparando rivaroxabán, dabigatrán y apixabán, respectivamente, frente a aspirina. En oposición a lo esperado, en todos ellos la anticoagulación oral no se asoció a menores tasas de recurrencia de ictus, que se ha relacionado un periodo de seguimiento corto, y a una posible superposición de diferentes causas de ictus en la población incluida.¹⁰²

Así, no se ha podido demostrar la utilidad clínica de la anticoagulación en prevención primaria del ictus en pacientes con miocardiopatía dilatada ni en pacientes con ictus embólico de origen indeterminado, en probable relación con la heterogeneidad en el riesgo embólico de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Por ello, uno de los mayores esfuerzos de la investigación en este campo en los últimos años va dirigido a dilucidar la etiología de los ictus para su correcto tratamiento y a conseguir herramientas que permitan personalizar el riesgo embólico de los pacientes, de forma que podamos predecir con mayor precisión cuáles pueden beneficiarse del tratamiento anticoagulante.

1.2.4 Infarto cerebral silente

Los infartos cerebrales silentes se definen como aquellos infartos cerebrales visualizados en una prueba de imagen, tomografía computarizada o resonancia magnética, en ausencia de síntomas neurológicos o historia previa de infarto o accidente isquémico transitorio. Son un hallazgo común en pacientes de edad avanzada y con factores de riesgo cardiovascular. La RM cerebral se ha establecido como la técnica de referencia para el diagnóstico de esta entidad, y los criterios diagnósticos están bien estandarizados.¹⁰⁷

Desde el punto de vista de la neuroimagen, los ISC se caracterizan por presentar un tamaño ≥ 3 mm, y se pueden visualizar en las imágenes de TC como lesiones hipointensas, y con la RM como lesiones hipertensas en las secuencias potenciadas en T2.¹⁰⁸ Los avances en RM han permitido aumentar la sensibilidad en la detección de lesiones isquémicas cerebrales con respecto al TC. De hecho, múltiples secuencias de RM disponibles en la actualidad, como las secuencias de difusión (*diffusion weighted imaging*, DWI) para identificar lesiones agudas, o secuencias FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) para diagnosticar lesiones crónicas, han aumentado de forma trascendente la sensibilidad y especificidad de esta técnica.

La prevalencia de ISC en la población general varía entre el 8 y 28% según los estudios,¹⁰⁹⁻¹¹¹ aumenta con la edad,¹¹² y alcanza el 38% en los pacientes con ictus isquémico previo.¹¹³ Los ISC se han asociado con múltiples patologías cardiológicas como la fibrilación auricular, las miocardiopatías, el foramen oval permeable, y a procedimientos cardiológicos como los cateterismos, el implante transcáteter de prótesis aórtica (TAVI), la cirugía de revascularización coronaria y la ablación de venas pulmonares (**Figura 2**).¹⁰⁸

Además, los ISC se han correlacionado con la detección de microembolias mediante Doppler transcraneal como señales transitorias de alta intensidad (HITS) en numerosos procedimientos cardiacos,^{114, 115} y en los pacientes infarto de miocardio.¹¹⁶ Los ISC son un hallazgo frecuente en pacientes con hipertensión arterial, y son también indicadores de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso.¹¹⁷

Varios estudios han demostrado que los infartos cerebrales silentes no son benignos, y su detección tiene importantes implicaciones pronósticas. La presencia de ISC en una prueba de imagen es un validado predictor de ictus clínico, triplicando el riesgo de presentar un ictus independientemente de otros factores de riesgo,¹¹⁸ especialmente cuando los infartos cerebrales silentes son múltiples.¹¹⁹ Además de ser un

predictor clínico de insuficiencia cardíaca y muerte,¹²⁰ los infartos cerebrales silentes se han asociado con déficits neurológicos, disfunción cognitiva, y enfermedades psiquiátricas. Los pacientes con ISC tiene peor puntuación en los test cognitivos,¹²¹ y en función de la localización de las lesiones se asocian a alteraciones específicas de la función cognitiva.¹²²⁻¹²⁴ La presencia de ISC en la RM de pacientes mayores de 60 años duplica el riesgo de padecer demencia en el seguimiento.¹²⁵ Aunque los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de demencia son heterogéneos, se cree que en pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían ser el detonante para la aparición de deterioro cognitivo, y que estas lesiones por sí mismas podrían desencadenar el desarrollo de ovillos neurofibrilares y placas seniles, favoreciendo el desarrollo de la enfermedad.¹⁰⁹

Los infartos cerebrales silentes se han relacionado además a trastornos del ánimo como la depresión. Los episodios de depresión mayor que ocurren durante o después del periodo presenil podrían estar relacionados con la presencia de ISC,¹²⁶⁻¹²⁸ y se ha demostrado que la frecuencia y duración de los ingresos por depresión en pacientes mayores de 50 años son superiores cuando presentan infartos cerebrales silentes en la RM cerebral.¹²⁹

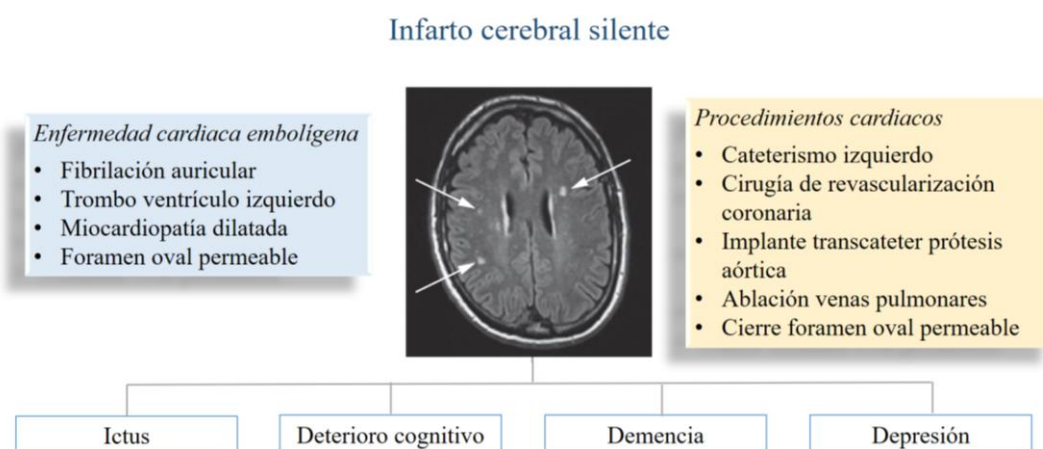


Figura 2. Infarto cerebral silente. Resumen de las enfermedades cardíacas embolígenas y los procedimientos cardíacos que se han relacionado con la presencia de infartos cerebrales silentes, y sus consecuencias clínicas. Figura adaptada de Hassell et al.¹⁰⁸

Dada su relevancia clínica, los infartos cerebrales silentes se han convertido en un importante objeto de investigación. Varios ensayos clínicos relacionados con la fibrilación auricular han utilizado el infarto cerebral silente como evento primario subrogado. En el MEDAFI-Trial se evaluó el riesgo de ictus de dos técnicas de ablación de fibrilación auricular diferentes, la crioablación y ablación por radiofrecuencia,

mediante la cuantificación de nuevos infartos cerebrales silentes por RM.¹³⁰ También ha sido utilizado como evento subrogado para analizar la utilidad de warfarina en pacientes con FA,¹³¹ para determinar el riesgo embólico asociado a los cateterismos, comparando su incidencia entre el acceso radial y el femoral,¹³² y al del implante de prótesis aórticas percutáneas.¹³³

1.3 Fisiopatología del ictus cardioembólico

En 1856, Rudolf Virchow identificó los factores implicados en la trombogénesis a partir de sus trabajos sobre la trombosis venosa. Para ello, realizó 76 necropsias y encontró trombos en 18 venas periféricas y 11 arterias pulmonares, llegando a la conclusión de que la corriente sanguínea permitía transportar los trombos venosos lejos del lugar donde se originaban. Posteriormente describió también en necropsias como material trombótico originado en la aurícula izquierda o en las válvulas cardiacas ocluían las arterias cerebrales, esplénicas y renales. Virchow introdujo los términos *trombo*, *trombosis*, *embolia*, y *embolismo*, y dedujo los principios etiopatogénicos de esta entidad.¹³⁴

Los tres factores incluidos en la triada de Virchow que predisponen a los pacientes a desarrollar trombos son el **daño endotelial**, la **alteración del flujo** o estasis sanguínea, y el estado de **hipercoagulabilidad** sanguínea (**Figura 3**). Anomalías en alguno de sus componentes o su desequilibrio provoca la aparición de un estado protrombótico. Comprender y conocer todos los factores implicados en la trombogénesis y los fenómenos embólicos permitirá a los clínicos estratificar el riesgo, dirigir el tratamiento de los pacientes y establecer medidas preventivas.

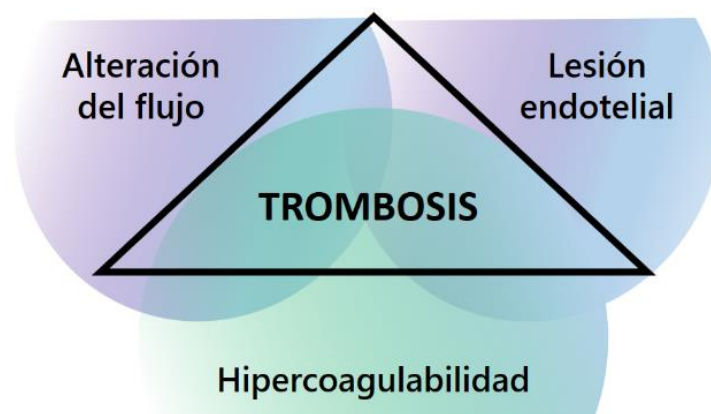


Figura 3. Esquema de la triada de Virchow

Daño endotelial.

El endotelio sano proporciona un entorno anticoagulante y antiplaquetario mediante las glicoproteínas presentes en la superficie celular y la liberación de

determinadas moléculas, algunas de las cuales permanecen preformadas dentro de los cuerpos de Weibel Palade de las células endoteliales.¹³⁵ Algunos ejemplos de estas glicoproteínas son la trombomodulina, el factor tisular, y algunas nucleotidasas que minimizan el efecto protrombótico de nucleótidos como el adenosín difosfato (ADP).¹³⁶ La trombomodulina de la membrana tiene propiedades anticoagulantes, su desaparición de la superficie celular dirigiría la hemostasia hacia un estado procoagulante.¹³⁷ Además, la pérdida de la continuidad endotelial propicia la exposición del subendotelio vascular, claramente trombogénico, a elementos celulares de la sangre como las plaquetas que van a iniciar la hemostasia primaria.

Alteración del flujo sanguíneo.

El flujo sanguíneo es uno de los principales mecanismos anticoagulantes del organismo, de manera que el movimiento continuo de sangre evita la acumulación de factores hemostáticos y plaquetas activadas que pueden promover la trombogénesis. Cuando el flujo se altera, numerosos hematíes, leucocitos y plaquetas se concentran de manera estratégica cerca del endotelio vascular para su adhesión y activación. Además, el flujo sanguíneo influye en la tensión de cizallamiento (*shear stress*) de la sangre, un factor clave para mantener una adecuada funcionalidad endotelial.¹³⁸ La liberación de sustancias anticoagulantes y antiplaquetarias como el óxido nítrico, prostaciclina y el activador tisular del plasminógeno (t-PA) por parte del endotelio depende de estos factores físicos.

Hipercoagulabilidad sanguínea

La hipercoagulabilidad o trombofilia es una tendencia, determinada genéticamente o adquirida, a desarrollar enfermedad tromboembólica. La hemostasia normal consiste en un equilibrio entre acciones procoagulantes, que causan la producción de fibrina por efecto de las vías de la coagulación, y anticoagulantes. Las acciones anticoagulantes se ejercen a través de la fibrinólisis, que destruye la fibrina ya formada mediante la plasmina, y a través de los inhibidores de la coagulación, de los cuales los principales son el sistema proteína C- proteína S, la antitrombina y el inhibidor de la vía del factor tisular. Las alteraciones sistémicas en el mecanismo hemostático dan lugar, de forma característica, a trombosis locales y segmentarias en el árbol vascular.¹³⁹

Los llamados estados de hipercoagulabilidad congénitos están constituidos por anomalías protrombóticas bien establecidas, la mayoría de las cuales son hereditarias. La

prevalencia de estos factores en pacientes con trombosis venosas es muy variable y oscila entre el 20% del factor V de Leiden y el 1% del déficit de antitrombina.¹⁴⁰ Existen, en segundo lugar, los denominados estados de hipercoagulabilidad adquiridos constituidos por un grupo heterogéneo de procesos en los que existe un riesgo elevado de aparición de trombosis cuando se compara con el de la población general. Entre ellos destacan el embarazo, la edad avanzada, la inmovilización, el uso de estrógenos, la cirugía, las neoplasias, el síndrome nefrótico, los síndromes mieloproliferativos y la hemoglobinuria paroxística nocturna, los cuales pueden cursar con trombosis arteriales y venosas.¹⁴¹

Los fenómenos tromboembólicos asociados a la fibrilación auricular también pueden explicarse por la alteración de los componentes de la triada de Virchow: los cambios estructurales que sufre la pared de la aurícula en pacientes con FA, caracterizadas por la disfunción endotelial, la inflamación y el depósito excesivo de colágeno (fibrosis), contribuyen al remodelado estructural de la aurícula. Este remodelado puede causar alteraciones en el flujo sanguíneo que provoquen estasis de la sangre y favorezcan la formación de trombos intracavitarios.

En el caso de los pacientes con miocardiopatía dilatada la explicación fisiopatológica de las complicaciones tromboembólicas es muy similar: el remodelado y la dilatación del ventrículo izquierdo se asocia una alteración del flujo intracavitario que aumenta el riesgo de trombosis intraventricular, como explicaremos con detalle en el siguiente capítulo.

1.4 Ictus cardioembólico y miocardiopatía dilatada

1.4.1 Concepto, causas y fisiopatología de la miocardiopatía dilatada.

Se denomina miocardiopatía dilatada al síndrome o conjunto de enfermedades del músculo cardíaco que se caracterizan por una dilatación del ventrículo izquierdo asociado a un deterioro de su capacidad contráctil.¹⁴² La dilatación del VI se define como la presencia de un diámetro o volumen telediastólico del VI (DTDVI o VTDVI) 2 desviaciones estándar por encima de lo previsto por normogramas (Z score > 2 desviación estándar) ajustado por superficie corporal y edad, o superficie corporal y sexo. Se considera que existe disfunción sistólica del VI cuando la FEVI es inferior al 50% (Figura 4).¹⁴³

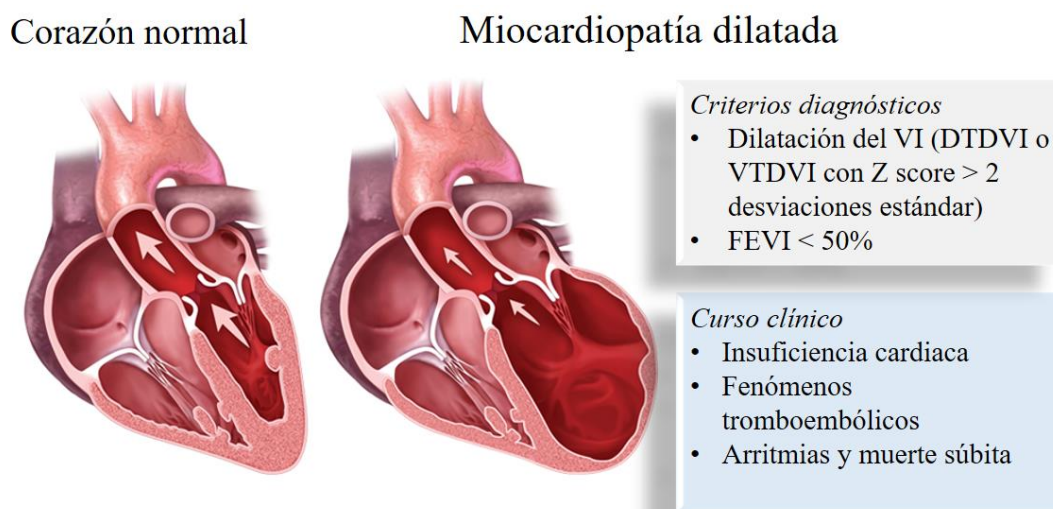


Figura 4. Miocardiopatía dilatada. Esquema de los criterios diagnósticos y curso clínico de la enfermedad. Figura tomada de Medmovie.com

Se ha descrito una nueva entidad, la *miocardiopatía no dilatada del VI*, como aquella enfermedad caracterizada por la presencia de realce miocárdico o reemplazo fibroadiposo no isquémico en el VI en ausencia de dilatación ventricular, asociado o no a alteraciones de la contracción segmentaria, o por la disfunción ventricular izquierda aislada en ausencia de escara, que no se justifica por alteraciones en la postcarga (hipertensión arterial, enfermedad valvular) o cardiopatía isquémica.¹⁴³

Tradicionalmente las miocardiopatías se han dividido en primarias y secundarias en función de su causa que las había originado. Las miocardiopatías primarias engloban a las formas que no tienen una etiología identificada, y las secundarias a las que se asocian a una enfermedad sistémica o patología cardíaca concreta, como la aterosclerosis

coronaria, las valvulopatías o la hipertensión arterial, que son las causas de miocardiopatía dilatada más frecuentes en nuestro medio.¹⁴² Dentro de las miocardiopatías primarias, las miocardiopatías se clasifican como familiares o no familiares según se haya identificado una causa genética o no.¹⁴⁴

En la práctica clínica se utiliza otra clasificación que divide el síndrome de MCD en etiología isquémica y no isquémica, de especial utilidad clínica ya que tiene importantes implicaciones en la estimación del pronóstico del paciente y en la estrategia terapéutica.¹⁴⁵ La prevalencia de la miocardiopatía dilatada no isquémica (MCDNI) se estima en 36 pacientes cada 100000 habitantes, y representa en torno al 40% de las miocardiopatías,¹⁴⁶ con un incremento significativo en los últimos 30 años según el informe del *Global Burden Disease* de 2019.¹⁴⁷ Entre las causas de MCDNI se encuentran las mutaciones genéticas, infecciones, enfermedades autoinmunes, exposición a toxinas y causas endocrinas y neuromusculares (**Tabla 3**).¹⁴⁸ En al menos un 25% de los pacientes en los países occidentales hay evidencia de agregación familiar, habitualmente con herencia autosómica dominante.¹⁴⁹

Tabla 3. Causas no genéticas de miocardiopatía dilatada no isquémica

| | |
|---------------------------------------|---|
| Infecciones (post-miocarditis) | <ul style="list-style-type: none"> • Viral • Bacteriana (enfermedad de Lyme) • Mícobacterias • Fúngica • Parásitos (enfermedad de Chagas) |
| Tóxica y por sobrecarga | <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Cocaína, anfetaminas, éxtasis • Cobalto • Anabolizantes / esteroides androgénicos • Hemocromatosis y otras causas de sobrecarga de hierro |
| Endocrinológicas | <ul style="list-style-type: none"> • Déficit de selenio • Déficit de tiamina (Beri-Beri) • Zinc y cobre • Déficit de carnitina |
| Alteraciones electrolíticas | <ul style="list-style-type: none"> • Hipocalcemia • Hipofosfatemia |
| Periparto | |
| Enfermedades autoinmunes | |

- Miocarditis de células gigantes
- Inflamatoria (confirmada por biopsia, miocarditis no infecciosa)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis
- Lupus eritematoso sistémico
- Sarcoidosis
- Artritis reumatoide
- Enfermedad celiaca
- Cirrosis biliar primaria
- Miastenia gravis
- Pénfigo penfigoide
- Enfermedad de Crohn
- Colitis ulcerosa
- Polimiositis/Dermatomiositis
- Artritis reactiva

Fármacos

| | |
|-----------------------------|--|
| <i>Antineoplásicos</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Antraciclinas, agentes alquilantes, taxol, agentes hipometilantes, anticuerpos monoclonales, inhibidor tirosín kinasa, agentes inmunomoduladores |
| <i>Fármacos psicotropos</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Clozapina, olanzapina, clorpromazina, risperidona, litio, metilfenidato, antidepresivos tricíclicos |
| <i>Otros fármacos</i> | <ul style="list-style-type: none"> • Ácido retinoico, fármacos antirretrovirales, fenotiazinas |

La fisiopatología de este síndrome es común a todas sus formas o causas. La sucesión de eventos comienza con la aparición de una lesión miocárdica, focal o difusa, que debilita la capacidad contráctil del corazón. Esto provoca una disminución del volumen latido (la cantidad de sangre eyectada por el corazón con cada contracción) y del gasto cardiaco. La incapacidad para extraer todo el volumen sanguíneo que ha llenado las cavidades cardiacas durante la fase de diástole producirá un aumento progresivo de los diámetros y presiones intraventriculares que, en un intento de ser compensados, conducirán a un aumento progresivo de la longitud de los sarcómeros de los miocitos o hipertrofia. Como resultado se irá conformando un corazón paulatinamente de mayor tamaño y con una geometría más esférica, que resta eficacia a su capacidad contráctil.

1.4.2 Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico de la miocardiopatía dilatada.

La forma de presentación más habitual de la miocardiopatía dilatada es la insuficiencia cardíaca, que suele ser progresiva. Las arritmias, eventos tromboembólicos y la muerte súbita pueden aparecer en cualquier estadio de la enfermedad.¹⁴⁸ El aumento de presión en la aurícula y ventrículo izquierdos producirá la disnea y los signos y síntomas de congestión pulmonar. El aumento de presión en la aurícula derecha ocasionará la edematización sistémica, en hígado, miembros inferiores y venas yugulares.

El tratamiento de los pacientes con miocardiopatía dilatada y disfunción sistólica del VI incluye la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS o ARA II) o inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides. Recientemente los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo II (SGLT2) añadidos a los fármacos previos han demostrado disminuir la mortalidad cardiovascular y los ingresos por insuficiencia cardíaca.¹⁵⁰ A pesar de los avances ocurridos en los últimos años en el tratamiento de estos pacientes, como los ARNI, los desfibriladores, y el trasplante cardíaco, la mortalidad de los pacientes con miocardiopatía dilatada sigue siendo elevada.¹⁴⁷

1.4.3 Epidemiología de las complicaciones tromboembólicas en la miocardiopatía dilatada.

La incidencia de los eventos tromboembólicos en pacientes con miocardiopatía dilatada ha sido evaluada en numerosos estudios, aunque varía ampliamente dependiendo de la población y la metodología utilizada. El análisis retrospectivo de datos de grandes ensayos clínicos en pacientes con FEVI reducida, incluyendo V-HeFT, SOLVD, SAVE, and SCD-HeF,^{48, 54, 56, 90} mostraron una prevalencia anual de eventos tromboembólicos entre 1.5 y 2.7%, y la de ictus entre 1.2 y 1.8%. Otros estudios prospectivos en pacientes con fracción de eyección deprimida en lista de espera de trasplante cardíaco han mostrado incidencias anuales de embolias aún más elevadas, alcanzando el 3%.¹⁵¹ Estudios más recientes, que han analizado el riesgo de ictus en más de 9000 pacientes con IC crónica, la mayoría de ellos con fracción de eyección deprimida, incluidos en los estudios CORONA and GISSI-HF, han encontrado incidencias similares (3.4% en pacientes sin FA y 4.7% en pacientes con FA).¹⁵²

Si estudiamos la prevalencia de ictus cerebral silente, estas cifras son significativamente mayores, alcanzando el 35% en algunas series.^{2, 153, 154} Los infartos cerebrales silentes son un hallazgo común en pacientes con miocardiopatía dilatada, y su relevancia clínica y pronóstica ha sido evidenciada en varios estudios. La presencia de infartos cerebrales silentes en pacientes jóvenes con miocardiopatía dilatada se ha asociado a peor puntuación en los test cognitivos y a una mayor prevalencia de atrofia cerebral.¹⁵³

Por otro lado, la incidencia de trombosis intracavitaria reportada en pacientes con miocardiopatía dilatada también varía en función de la población incluida y del método de diagnóstico utilizado, oscilando entre el 2-44% según los estudios.^{35, 36, 155-158} Un estudio reciente con 48 pacientes con MCDNI y diagnóstico de trombo apical por RM cardiaca, mostró que la trombosis es más frecuente en pacientes con fracción de eyección más baja y mayor extensión de fibrosis en las secuencias de realce tardío.¹⁵⁸ Además, se ha descrito que hasta el 40% de los pacientes con trombo en el VI pueden presentar trombo intracardiaco en otra cavidad, en relación con la inflamación miocárdica y el aumento de la actividad plaquetaria que presentan los pacientes con miocardiopatía dilatada.¹⁵⁹ La incidencia de embolismo a los 12 meses de seguimiento en este estudio fue del 8.7%, similar a la registrada en los pacientes con MCD isquémica y trombo apical.

1.4.4 Fisiopatología del ictus en la miocardiopatía dilatada

Los pacientes con miocardiopatía dilatada tienen un riesgo aumentado de sufrir ictus cardioembólicos, incluso en ausencia de fibrilación auricular, puesto que el remodelado y la dilatación del ventrículo izquierdo, que conlleva una alteración del flujo intracavitario, unido al estado protrombótico secundario a la activación neurohormonal en contexto de la insuficiencia cardíaca, favorecen la aparición de trombos intracavitarios que pueden embolizar distalmente.¹⁶⁰ Este mecanismo puede explicarse por la clásica triada de Virchow descrita previamente:¹⁶¹

- Alteraciones del flujo causadas por la alteración de la geometría ventricular, que además tiene escasa contractilidad contribuyen a la formación de trombos en el ventrículo izquierdo.
- Estado de hipercoagulabilidad sanguínea. En pacientes con IC y FEVI reducida existe un aumento de la actividad plaquetaria, de la viscosidad plasmática, y se han evidenciado valores elevados de fibrinógeno, factor de von Willebrand y

dímero D, que confieren un estado de hipercoagulabilidad,^{159, 162, 163} y que es independiente al grado de disfunción ventricular.

- El daño endocárdico, como el que ocurre en la necrosis isquémica, tras una cirugía, o el producido por estiramiento crónico en la miocardiopatía dilatada, activa la formación de trombos mediante la exposición de factores procoagulantes de la membrana basal, y contribuye a la formación de trombos intracavitarios en estos pacientes.

Estas alteraciones confieren un estadio protrombótico que, sumado a un riesgo aumentado de presentar fibrilación auricular, aumenta las probabilidades de sufrir un evento embólico.

Para poder determinar la estasis sanguínea intraventricular, pilar fundamental de la triada de Virchow, que presentan los pacientes con MCD, es imprescindible caracterizar el flujo intracardiaco, para lo cual se han desarrollado diferentes métodos que detallaremos en el siguiente capítulo.

1.5 Estudio del Flujo Intracardiaco

En las últimas décadas se ha producido un interés creciente por entender el comportamiento del flujo de sangre en el interior de las cámaras cardiacas. Las características del flujo intracardiaco están determinadas por el movimiento de las paredes del miocardio, su función y por las válvulas y los vasos por los que atraviesa. El paso por los diferentes compartimentos del corazón hace que el flujo sea multidireccional y se produzcan patrones complejos del mismo en las distintas cámaras durante las diferentes fases del ciclo cardiaco.¹⁶⁴ Los cambios en la geometría y función cardiaca provocan cambios en la distribución temporal y espacial de los flujos, por lo que su estudio puede proporcionar información diagnóstica y pronóstica muy valiosa,¹⁶⁵ convirtiéndolo en un marcador de disfunción cardiaca.

Por ejemplo, en el ventrículo izquierdo, cuando el flujo sanguíneo atraviesa la válvula mitral durante la fase de llenado rápido, las capas de fluido en el centro del chorro de llenado se mueven a mayor velocidad que las adyacentes a sus bordes, debido a la fricción con la sangre remanente en la cámara de ciclos anteriores. Esta tensión de cizallamiento generada por la fricción entre las capas del fluido da lugar al giro relativo entre ambas capas, la vorticidad, que conlleva la formación de unas estructuras rotatorias en el flujo, los vórtices (**Figura 5**).¹⁶⁶

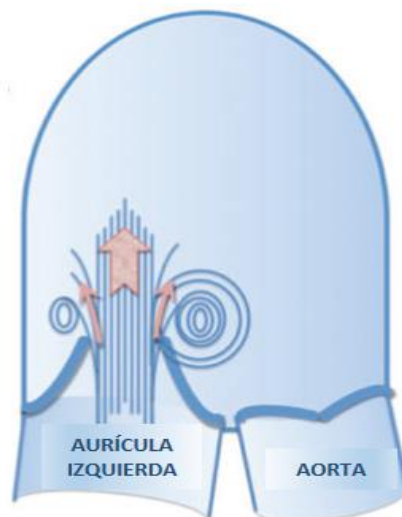


Figura 5. Esquema de generación de vórtices en el interior del ventrículo izquierdo. Adaptada de Rodríguez-Muñoz.¹⁶⁶

El análisis del flujo intraventricular ha sido ampliamente utilizado en la práctica clínica para caracterizar la función sistólica,¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ la función diastólica,¹⁷⁰⁻¹⁷³ estimar las presiones pulmonares^{174, 175} o determinar el riesgo de embolismo.^{176, 177} Así, en los últimos años se ha producido un aumento sustancial en el desarrollo de las técnicas usadas para la caracterización del flujo intracardiaco, proporcionando nuevas herramientas útiles para el diagnóstico y la comprensión de la fisiología cardiaca.

1.5.1. Medida Clínica del Flujo intracardiaco

Determinar los patrones del flujo sanguíneo dentro del corazón es complejo, debido a las continuas variaciones de la morfología de la cavidad. Además, son necesarios métodos precisos y reproducibles, que deben ser de bajo coste, presentar alta disponibilidad y no implicar riesgo para los pacientes. La ecocardiografía y la RM cardiaca son actualmente los métodos más utilizados para el estudio de los flujos intracavitarios.

1.5.1.1. Ecocardiografía

Puesto que es una técnica no invasiva, de gran disponibilidad y que puede realizarse en la cabecera del paciente, la ecocardiografía Doppler es la herramienta diagnóstica de primera línea en prácticamente todas las cardiopatías y es la modalidad de imagen más ampliamente utilizada para la evaluación de flujos intraventriculares.

La ecocardiografía Doppler proporciona una evaluación precisa de la hemodinámica cardiaca, y fue el primer método que proporcionó mediciones no invasivas precisas de las velocidades del flujo intracardiaco. Esta técnica se basa en el cálculo en tiempo real de la diferencia de fase entre los ecos transmitidos y recibidos para cada volumen de muestra en el sector de ultrasonidos.¹⁷⁸ Cuando un haz de ultrasonidos alcanza un objeto en movimiento, la frecuencia del haz reflejado es diferente a la del haz original: este cambio en la frecuencia permite deducir la velocidad y la dirección de la sangre. La ecocardiografía Doppler color se basa en los principios del Doppler pulsado, evaluando las velocidades de flujo sanguíneo en múltiples puntos del trayecto del haz de ultrasonidos, y muestra el flujo sanguíneo usando un mapa de colores según la magnitud de la velocidad.

Los equipos actuales son capaces de obtener velocidades radiales en la dirección del haz de ultrasonidos con alta resolución temporal y espacial. Esto constituye una de las principales limitaciones de la obtención del flujo intracardiaco usando Doppler color; sólo

proporciona información sobre la velocidad de la sangre en una dirección (1D). Existen varias técnicas basadas en ecocardiografía que permiten caracterizar el flujo intracardiaco en 2D con alta resolución temporal (2D+t). Entre ellas destacan el *Vector Flow Mapping* (VFM), la velocimetría de partículas por imagen mediante ecocardiografía con contraste (echo-PIV) y el *Blood Speckle Imaging* (BSI).

- **Vector Flow Mapping**

Se han propuesto diferentes métodos para aumentar la dimensionalidad de los flujos obtenidos por ultrasonido, de 1D a 2D, aplicando la ecuación de continuidad (y asumiendo la naturaleza planar del flujo) pixel a pixel,¹⁷⁹ o usando las imágenes Doppler color junto a la información anatómica de la pared obtenida mediante ecocardiografía convencional. Este último método, denominado *2D color-Doppler velocimetry* (echo-CDV) o *Vector Flow Mapping*,¹⁸⁰ está basado en la integración de la ecuación de continuidad usada en mecánica de fluidos, que impone la conservación de la masa en el flujo. Así, combinando las velocidades obtenidas mediante imágenes de ecocardiografía Doppler color e imponiendo condiciones de contorno de no penetración del flujo en la pared ventricular en cada instante del ciclo cardiaco, se pueden determinar las velocidades perpendiculares, V_θ , a las alineadas con el haz de ultrasonidos, V_r .

La ecuación de continuidad se describe como:

$$\partial_\theta V_\theta(r, \theta) = -r \partial_r V_r(r, \theta) - V_r(r, \theta), \quad (1)$$

junto a las condiciones de contorno de no penetración en las paredes, $V_\theta(@ Walls) = 0$.

Un esquema del método de adquisición se puede observar en la **Figura 6**.¹⁸⁰

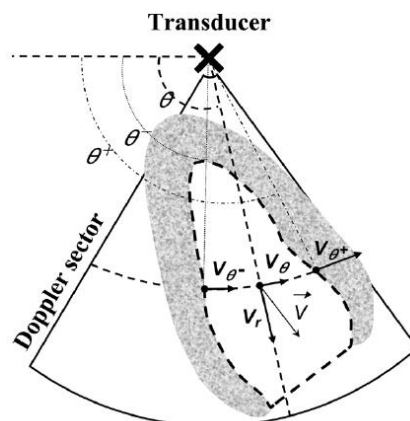


Figura 6. Boceto de la adquisición de velocidades en el plano apical mediante ecocardiografía Doppler transtorácica. V_r : velocidad radial medida; V_θ : componente acimutal o perpendicular obtenido mediante la integración de la ecuación de continuidad. Tomada de García et al.¹⁸⁰

Cuando se combina la información promediada de múltiples latidos, este método proporciona mapas bidimensionales de velocidad intracavitaria con resolución temporal (2D+t) de forma rápida y fiable, y es útil para medir los campos de velocidad en el plano apical de tres cámaras, que contiene en un mismo plano el tracto de entrada y salida del VI, y el ápex ventricular, y en él los errores debidos a la naturaleza no planar del flujo son mínimos (**Figura 7**).^{103, 180}

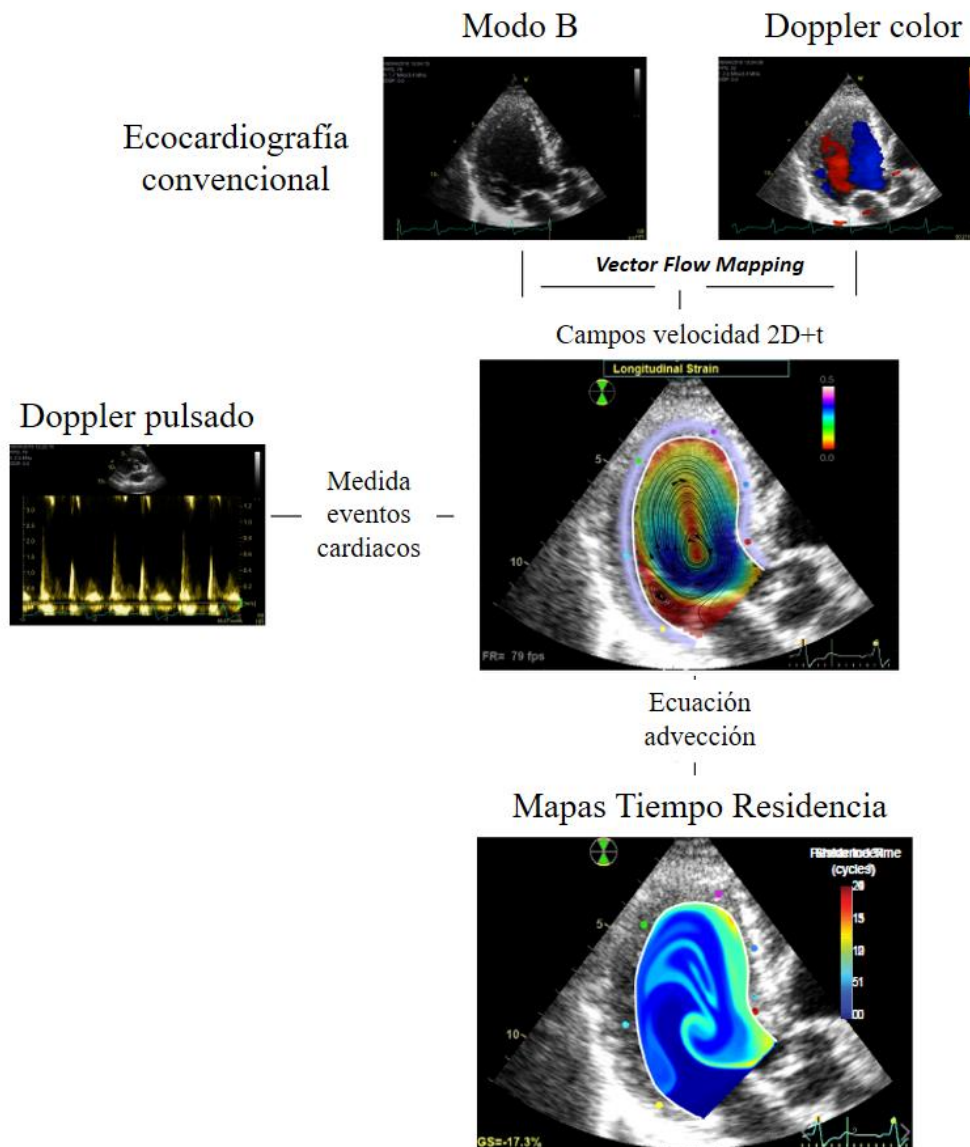


Figura 7. Diagrama del método de adquisición y postprocesado de Vector Flow Mapping. Adquisición de las velocidades radiales mediante ecocardiografía Doppler color en plano apical 3C, adquisición del modo B, y el postprocesado digital para reconstruir la velocidad perpendicular.^{103,180}

El VFM ha demostrado ser una herramienta precisa para estimar los flujos intracavitarios en modelos in vitro,¹⁸¹ y se ha empleado en múltiples escenarios clínicos como la disfunción diastólica,¹⁸² la disfunción sistólica,^{183, 184} las miocardiopatías,^{185, 186} y en la valoración de valvulopatías como la insuficiencia aórtica.^{187, 188} Esta técnica ha sido validada empleando técnicas de velocimetría de partículas por ecocardiografía in vitro, y mediante secuencias de contraste de fase en RM (PC-MRI - *phase contrast magnetic resonance imaging*) en pacientes sanos y con miocardiopatía dilatada,^{180, 184, 189} y ha demostrado ser capaz de capturar de manera precisa los mapas de velocidad intraventricular en el plano apical 3C, con un margen de error debido a la simplificación de la tridimensional del flujo no superior al 15% en corazones sanos.¹⁸⁰

La aplicabilidad de esta técnica para inferir los vectores de velocidad se basa en una hipótesis fundamental y es que el flujo está contenido en el plano de la imagen, es decir, que no atraviesa el mismo de manera perpendicular. Esto es una buena aproximación en el plano apical del VI, dado la geometría especial de esta cámara, con una gran simetría de revolución. Esta asunción se rompe en otras cámaras del corazón, como la aurícula izquierda o el ventrículo derecho, donde el flujo es completamente tridimensional y el VFM no es válido.

A partir de los campos de velocidad de la sangre se pueden hacer análisis secundarios, como calcular el tamaño, forma y energía de los vórtices,¹⁹⁰ así como calcular su evolución temporal.^{180, 191}

- ***Velocimetría de partículas por imagen***

La velocimetría de partículas por imagen mediante ecocardiografía utiliza los métodos de velocimetría por imagen procesando los datos de Doppler-color en modo B obtenidos durante la infusión de agentes de contraste (**Figura 8**).¹⁶⁵ Es una técnica de medición que permite obtener los campos de velocidad del flujo de manera instantánea, con alta resolución espacial, y de forma no invasiva, permitiendo realizar mediciones sin perturbar el flujo. La técnica se basa en determinar el desplazamiento de las partículas que son sembradas en el flujo, sobre la base de dos imágenes capturadas en un intervalo de tiempo conocido, y ha demostrado ser precisa en la evaluación de los flujos intracardiacos.¹⁹²⁻¹⁹⁴ Entre sus inconvenientes se encuentran que precisa la infusión continua de agentes de contraste, que han de ser cuidadosamente calibrados por la

naturaleza inestable de estos agregados, unos requerimientos técnicos exigentes, y que tiene baja resolución temporal.

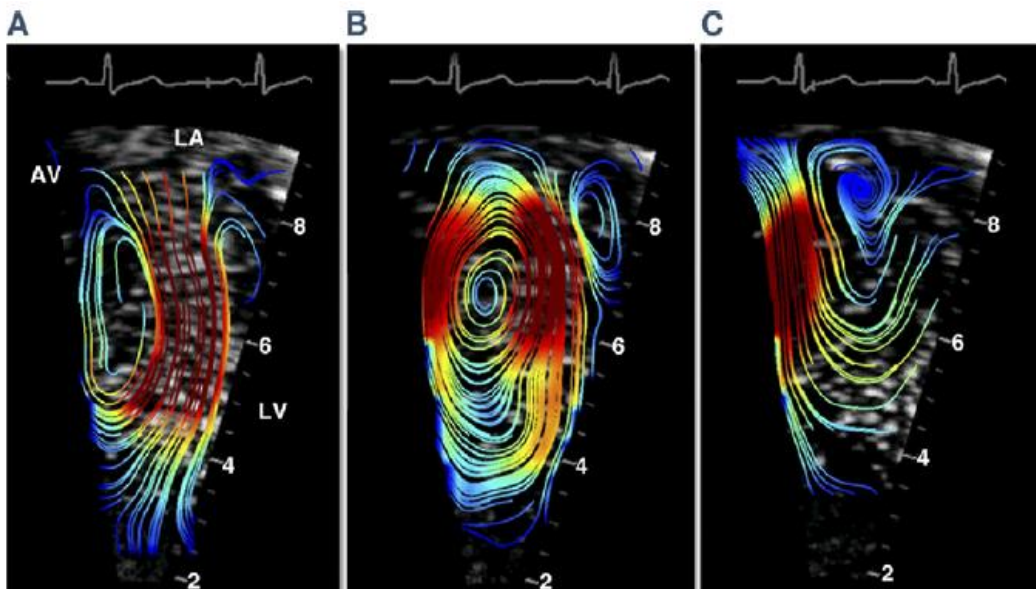


Figura 8. Velocimetría de partículas mediante ecocardiografía con contraste en el ventrículo izquierdo de un corazón normal, durante las fases de llenado precoz (A), llenado tardío (B) y eyección (C). Las líneas de corrientes están codificadas por colores según su energía cinética.¹⁶⁵

- **Blood Speckle Imaging**

El BSI es una técnica de visualización de los flujos que supera las limitaciones de la ecocardiografía Doppler convencional, como su capacidad de determinar velocidades únicamente en la dirección del transductor, y es menos sensible al *aliasing* generado cuando la velocidad del flujo supera el límite de Nyquist. Se basa en rastrear las marcas o *speckles* generados por las células de la sangre en movimiento de un fotograma a otro utilizando un algoritmo de búsqueda del “*best match*”, lo cual permite obtener vectores de velocidad en dos dimensiones sin necesidad de infundir agentes de contraste ni realizar cálculos matemáticos para estimar las velocidades perpendiculares al haz de ultrasonidos.¹⁹⁵ Precisa de una alta resolución temporal (siendo las adquisiciones en miles de *frame rate* por segundo), para lo que se utiliza una nueva técnica de barrido (llamada *plane wave imaging*) que utiliza haces anchos con captura multilínea simultánea. Las velocidades resultantes pueden ser mostradas como vectores, líneas de corriente (*stream lines*) o trayectorias (*pathlines*), ver **Figura 9**. El método está disponible solo para imágenes fundamentales con transductores de alta frecuencia, por tanto, no se pueden obtener imágenes adecuadas a profundidades superiores a 10 - 12 cm. Aunque esto no

supone un problema en la población pediátrica, restringe el porcentaje de adultos con una adecuada ventana, siendo su principal limitación.

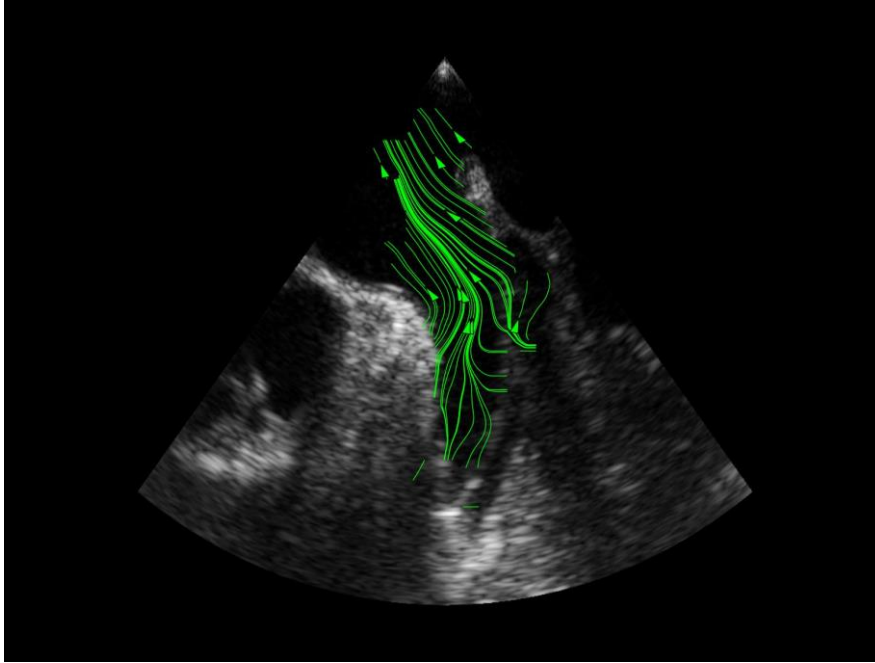


Figura 9. *Blood Speckle Imaging. Ejemplo de visualización del flujo en el interior de la orejuela izquierda utilizando esta técnica, que muestra la dirección del flujo mediante flechas. Imagen propia de nuestro grupo.*

1.5.1.2. Resonancia magnética

La resonancia magnética se basa en la aplicación de una señal de radiofrecuencia bajo un campo magnético que excita los átomos de hidrógeno, de modo que las señales recogidas permiten la caracterización de órganos y tejidos de forma no invasiva. En las secuencias de contraste de fase (PC-MRI), la intensidad del pixel de la imagen obtenida es proporcional a la velocidad del flujo, lo que permite cuantificar la velocidad del flujo en cualquier dirección del espacio sin usar agentes de contraste. Las técnicas de PC-MRI tienen la ventaja con respecto a la ecocardiografía que pueden medir los campos de velocidad en las tres dimensiones del espacio. En la adquisición de velocidad 3D+t (también conocida como 4D) mediante sincronización electrocardiográfica y respiratoria, la combinación de codificación de velocidad tridireccional, y la adquisición de cine proporciona información suficiente para la completa caracterización de los complejos flujos intracavitarios.^{165, 196} Las técnicas de PC-MRI han sido fundamentales para

caracterizar patrones de flujo normales en el interior de ambos ventrículos (**Figura 10**),¹⁹⁷ y, han permitido la descripción de su alteración en las diferentes patologías cardiacas.^{164,}
172, 197-203

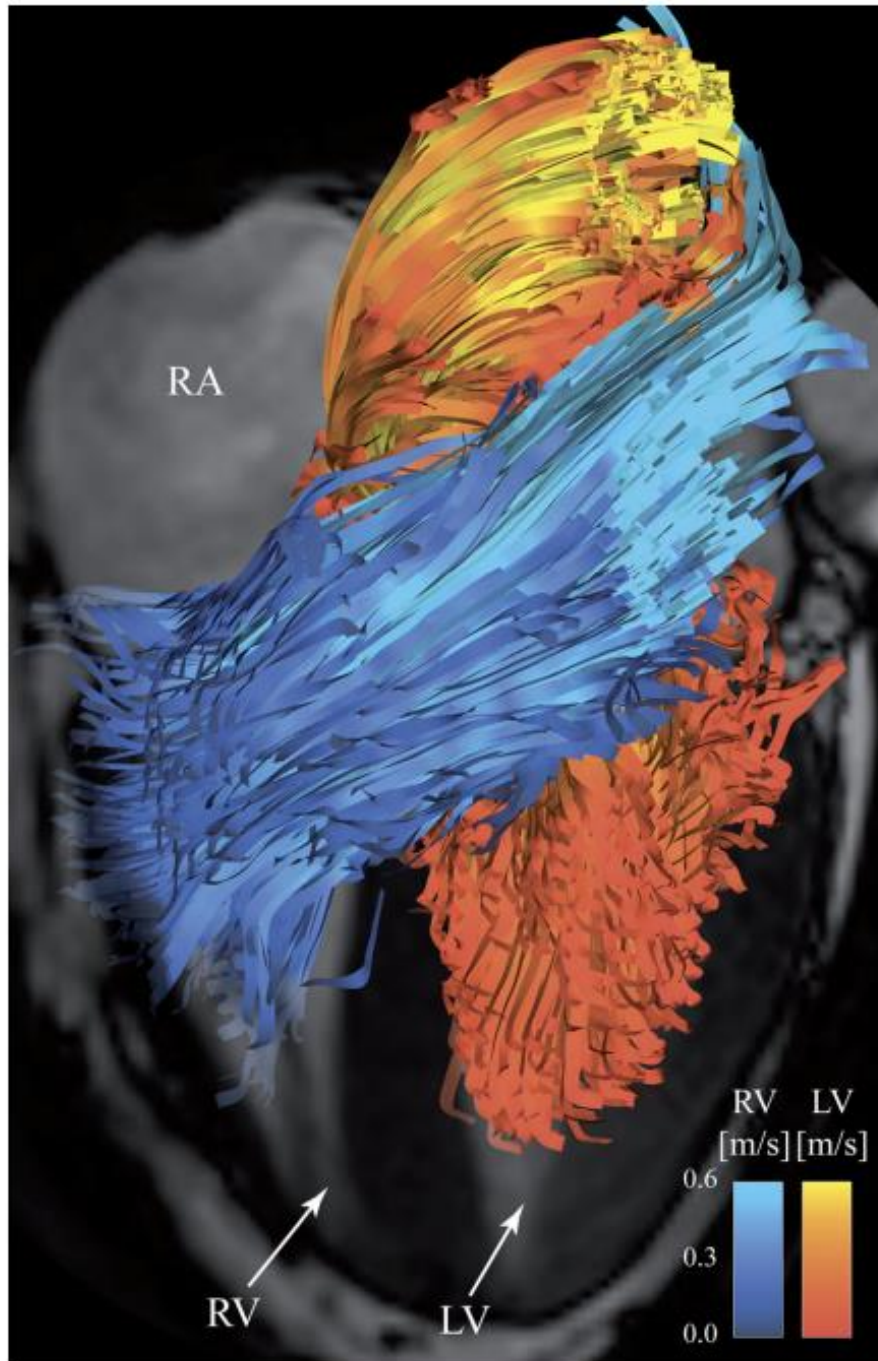


Figura 10. Visualización del flujo directo en el ventrículo derecho (color azul) e izquierdo (color rojo y amarillo) en la fase de llenado precoz, sobre un plano apical de 4C, determinado por PC-MRI. El color está codificado por la velocidad. RA: Aurícula derecha, RV: Ventrículo derecho, LV: Ventrículo izquierdo. Tomada de Fredriksson et al.¹⁹⁷

Además, las técnicas de RM han demostrado ser especialmente útiles para la valoración de cardiopatías congénitas, como la circulación de Fontan²⁰⁴ o la tetralogía de Fallot,²⁰⁵ en pacientes con enfermedad de la aorta^{206, 207} (**Figura 11**),²⁰⁸ en la hipertensión pulmonar,²⁰⁹ y en la valoración de valvulopatías.^{210, 211}

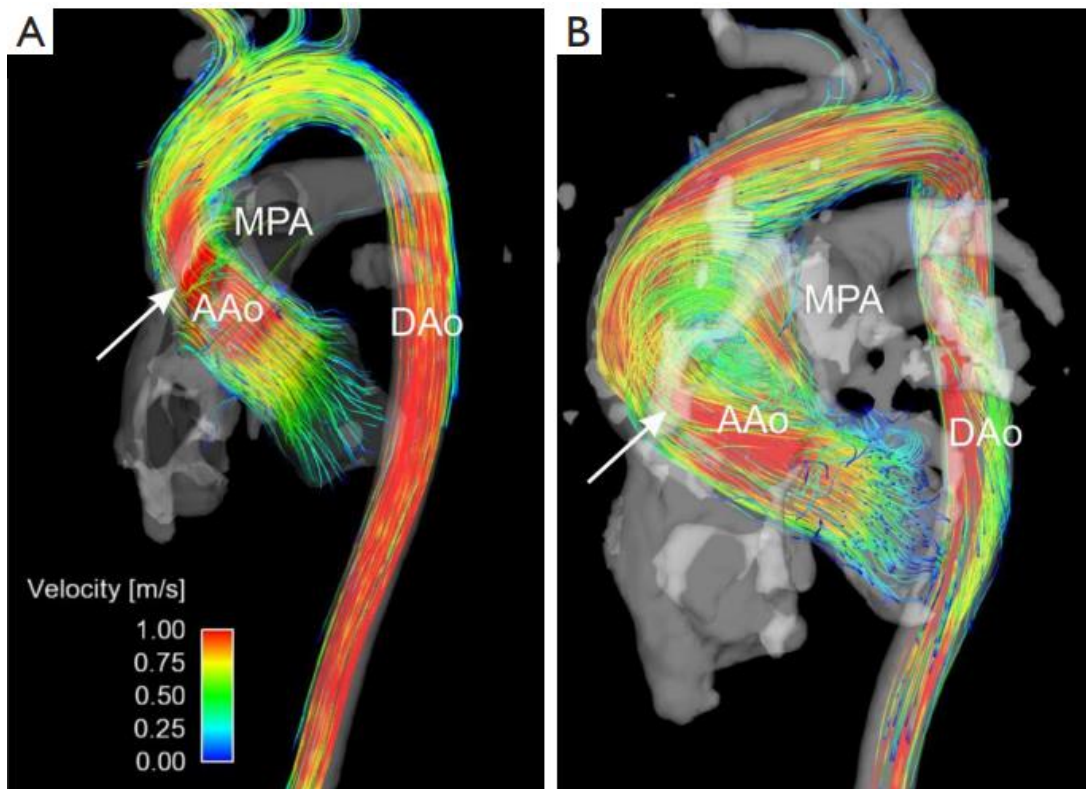


Figura 11. Flujo 4D por PC-MRI en dos pacientes con válvula aórtica bicúspide. El paciente de la figura A presenta mínima dilatación de aorta ascendente, mientras que el paciente de la figura B tiene un aneurisma con marcada alteración del flujo a ese nivel. AAo: Aorta ascendente; MPA, arteria pulmonar principal; DAo, aorta descendente. Tomada de Stankovic et al.²⁰⁸

La mayor desventaja de los flujos cardiacos obtenidos mediante PC-MRI es que tienen unas resoluciones temporales y escalares pobres, dificultando análisis secundario. Además, la menor disponibilidad del equipamiento, el prolongado tiempo de la exploración, y un costo comparativamente alto en comparación con la ecocardiografía, han limitado la utilización generalizada de PC-MRI para el estudio del flujo intracardiaco en la práctica clínica.

1.5.2. Análisis del flujo intraventricular

- *Patrones de flujo fisiológicos en el ventrículo izquierdo del corazón normal*

Como se ha mencionado anteriormente, el flujo en el interior del VI está caracterizado por la formación de vórtices durante el inicio de la diástole y durante la contracción auricular, cuando nueva sangre, proveniente de la aurícula, entra a la cámara. Aunque la existencia de los vórtices intraventriculares ya se observó in vitro en la década de 1960²¹² y se demostró in vivo hace 20 años,^{213 214} los últimos avances tecnológicos han permitido su caracterización más detallada.

Dada la configuración del tracto de entrada del ventrículo izquierdo, la cámara principal y el tracto de salida ventricular, después de su formación, el vórtice se vuelve asimétrico y su porción anteroseptal crece, lo que se visualiza en 2D como una estructura principal que gira en sentido horario, y una estructura secundaria, cerca de la pared inferolateral, que gira en sentido antihorario y decae de forma progresiva debido a la fricción con la pared (**Figura 12**).¹⁸⁴

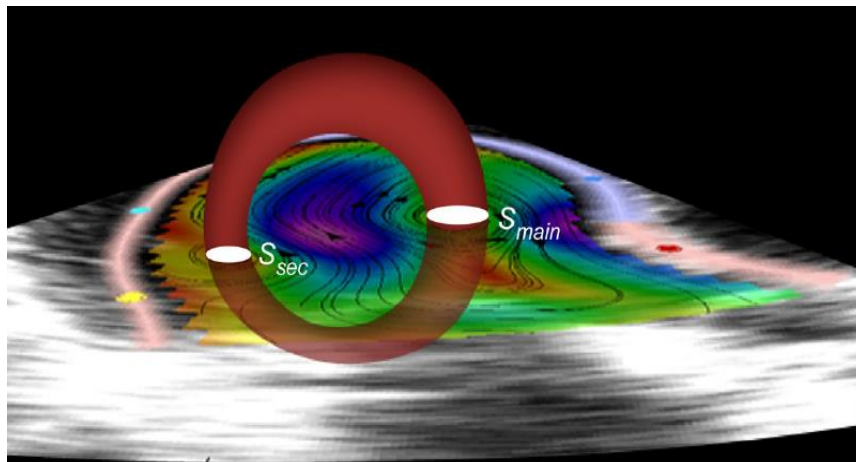


Figura 12. Esquema del vórtice generado durante la diástole ventricular. Componente principal (S_{main}) y componente secundario (S_{sec}) de localización posterior en su visualización en un plano 2D.¹⁸⁴

La porción anteroseptal del vórtice evoluciona ocupando una gran proporción del VI, y transmite parte de su energía al flujo adyacente, redirigiéndolo hacia el tracto de salida del VI. En general, a medida que va entrando flujo desde la aurícula, el vórtice aumenta de tamaño, siendo máximo en el pico de la onda E, al final del llenado pasivo,

(Figura 13-C),¹⁸⁴ tal y como se ha confirmado en múltiples estudios que utilizan simulación numérica²¹⁵⁻²¹⁷ y en experimentos in vitro.^{218, 219}

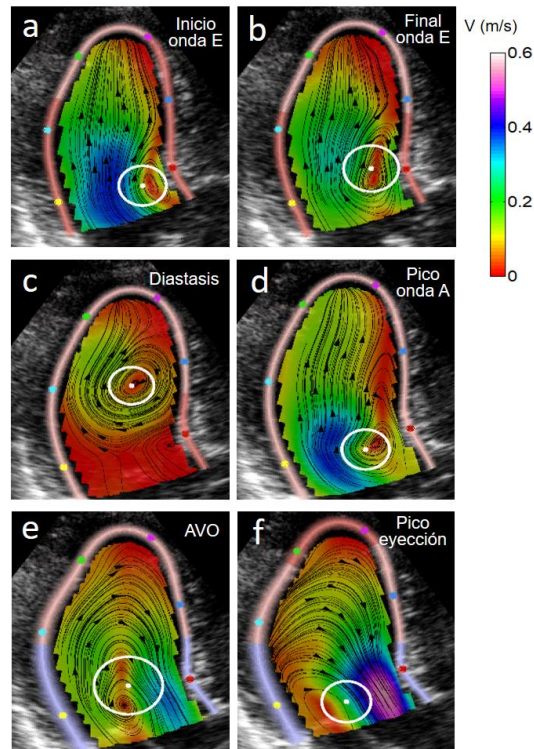


Figura 13. Mapas de velocidad de la sangre en un sujeto sano, adquirido en el plano apical 3 cámaras durante la fase de llenado rápido (a y b), diástasis (c), llenado tardío (d), inicio de la eyección (e) y eyección (f). Los vectores indican la dirección y la magnitud de la velocidad y se codifican según la barra de colores (m/s). AVO: Apertura valvular aórtica. Tomada de Bermejo et al.¹⁸⁴

Cuando el llenado pasivo finaliza, el vórtice puede haberse disipado o se encuentra debilitado por la fricción con el resto del flujo por lo que, en el corazón sano, se forma uno nuevo durante el periodo de llenado correspondiente a la contracción auricular.

En general, los vórtices tienen un importante papel en la función cardíaca:

- Redirigen el flujo hacia el tracto de salida del VI.
- Facilitan el llenado ventricular, al estar caracterizados por una zona de baja presión en su centro, lo que favorece gradientes de presión de llenado durante la diástasis.¹⁸⁵
- Conservan la energía cinética y evitan una excesiva disipación de la energía.²²⁰⁻

- Favorecen el mezclado de la sangre en el interior del VI, minimizando la estasis intracavitaria.²²⁴⁻²²⁹

Todos estos aspectos son de vital importancia en los pacientes con MCD, en los que la dilatación y la disfunción sistólica del VI conllevan una alteración en la fase de llenado, disminuyen la eficiencia en la eyección y asocian un riesgo aumentado de trombosis intracavitaria.

1.5.3. Transporte de la sangre en el corazón normal

El flujo cardiaco se caracteriza por unos procesos de transporte y mezclado que impactan en la fisiología cardiovascular. Las partículas de sangre siguen complejas trayectorias tridimensionales en el interior de las cámaras cardiacas; y el análisis del transporte del flujo intracardiaco se complica aún más por la interacción entre el flujo entrante y el flujo residual de los ciclos anteriores.

Las técnicas de PC-MRI 4D han sido útiles para compartimentar los volúmenes de flujo que viajan a través de los ventrículos en cada ciclo y para determinar su distribución espacial.^{198, 203} Igualmente, mediante VFM también se ha podido compartimentar los volúmenes en pacientes portadores de dispositivos de resincronización utilizando diferentes programaciones y compararlo con controles sanos.²³⁰ Esto ha permitido clasificar estos volúmenes como: flujo directo (FD, volumen de sangre que entra y sale de la cámara durante el mismo ciclo), flujo retenido (FR, volumen que entra en la cámara durante el ciclo estudiado pero que no sale en el mismo ciclo), eyección retrasada (ER, volumen que sale de la cámara pero que había entrado en un ciclo anterior) y volumen residual (VR, volumen que se encontraba en el interior de la cámara antes del ciclo anterior y que permanece en el ventrículo incluso después de haber terminado el ciclo siguiente), ver **Figura 14**.⁵ Debido a que el volumen telediastólico del VI es igual a la suma de todos estos volúmenes (FD + FR + ER + VR), el volumen relativo de estos compartimentos y su energía cinética se puede usar para evaluar la eficiencia del flujo ventricular en el acoplamiento llenado y eyección.^{198 197, 200, 201}

En un corazón sano, el flujo directo puede llegar a representar hasta el 71% del total del flujo,^{198, 200, 201, 225} ocupa la mitad basal del VI, y gira alrededor del velo anterior de la válvula mitral. El flujo que sigue una ruta directa, la ruta más corta para salir en el mismo latido por la aorta, conserva la mayor parte de su energía cinética, y aunque con controversia, ha sido considerado un marcador de eficiencia. El flujo retenido, por el

contrario, es responsable de la mayor parte de pérdida de la energía cinética durante la diástole.¹⁹⁸ La caracterización de estos volúmenes ha sido posible gracias al estudio de las Estructuras Coherentes Lagrangianas (LCS) que actúan como los organizadores del transporte en los flujos de fluidos y son cruciales para comprender sus propiedades de agitación y mezcla.^{225, 231}

Mediante la identificación de LCS se puede rastrear las regiones de entrada y salida de la sangre del ventrículo izquierdo, a la que se incorporan eventos de tiempo medidos *offline* y sincronizados con la señal del ECG, para poder rastrear la localización de cada volumen de sangre en el mismo instante del ciclo cardíaco.

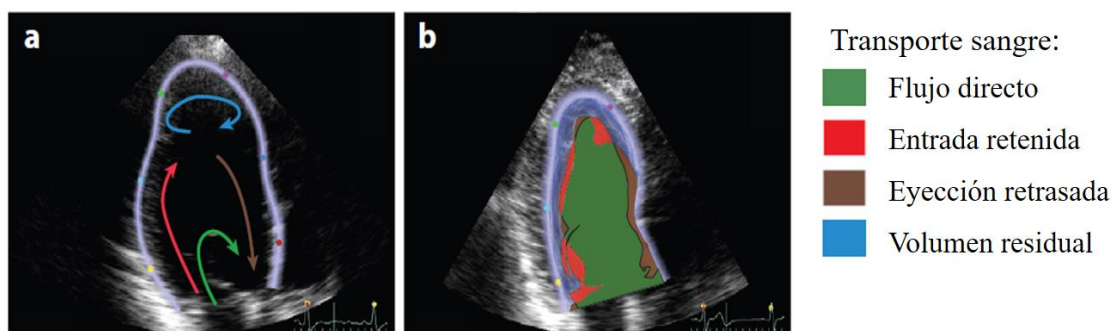


Figura 14. Transporte de la sangre en un sujeto sano. a) Esquema de los diferentes volúmenes de la sangre. b) Cuantificación de estos volúmenes utilizando estructuras coherentes Lagrangianas en un sujeto sano en el momento del cierre valvular mitral.⁵

Una vez analizados las características del flujo intracardiaco y el transporte de la sangre en el corazón normal, pasaremos a explicar las alteraciones del flujo que tienen lugar en los pacientes con miocardiopatía dilatada.

1.6 Alteraciones del flujo en la miocardiopatía dilatada

El flujo intraventricular depende de varios factores fisiológicos, como la frecuencia cardíaca, la morfología de las válvulas y geometría de cámara,^{184, 213, 232}. Como se ha comentado antes, en el corazón sano, el vórtice decae de forma sustancial, llegando incluso a desaparecer, durante la diástasis, tras el llenado pasivo, de modo que la entrada de un nuevo chorro proveniente de la aurícula durante la fase llenado activo o contracción auricular (correspondiente con la onda A del Doppler pulsado) genera un nuevo vórtice en la cavidad,²³³ tal y como se ha observado en un 75% de pacientes sanos.^{184, 234}

En los pacientes con miocardiopatía dilatada, por el contrario, el vórtice que se genera durante la fase inicial de la diástole tiene una mayor persistencia temporal. De hecho, su componente anteroseptal sigue aumentando durante la desaceleración de la onda E, provocando una gran recirculación del flujo que abarca la práctica totalidad de la cavidad. Este comportamiento del flujo se relaciona directamente con la mayor esfericidad de la cavidad remodelada de estos pacientes. Esto se debe a que, al estar más lejos de la pared que en una cámara normal, el vórtice se encuentra sometido a una menor disipación viscosa y su energía no decae tan rápidamente como un ventrículo izquierdo no dilatado.

La sangre que entra al ventrículo durante la onda A interactúa con este flujo, reforzando el giro preexistente en lugar de crear un nuevo vórtice, ver **Figura 15**.^{184, 235,}

236

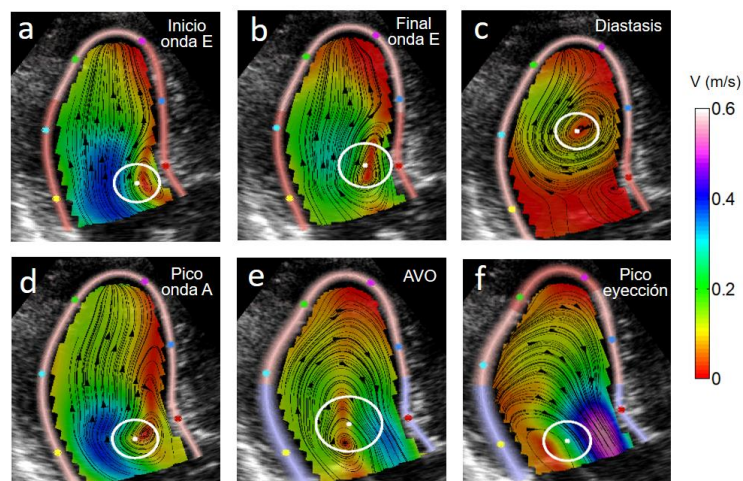


Figura 15. Mapas de velocidad de la sangre en un paciente con miocardiopatía dilatada durante la fase de llenado rápido (a y b), diástasis (c), llenado tardío (d), inicio de la eyección (e) y eyección (f), caracterizado por la formación de un vórtice de gran tamaño que persiste durante todo el ciclo cardíaco. Los vectores indican la dirección y la magnitud de la velocidad y se codifican según la barra de colores (m/s). AVO: Apertura valvular aórtica.

El papel que juegan los vórtices intraventriculares en la fisiología cardiaca de los pacientes con miocardiopatía dilatada se ha estructurado en torno a tres pilares principales:

- ***Redirección del flujo al tracto de salida de VI y eficiencia energética***

En los pacientes con miocardiopatía dilatada los vórtices presentan mayor energía cinética que en los controles sanos, y su energía cinética se conserva durante la diástasis. Se ha postulado que, en estos pacientes, los vórtices, que tienen mayor tamaño y energía cinética, ayudan al transporte sanguíneo durante la diástole, contribuyendo al impulso efectivo de la sangre especialmente desde la aurícula.¹⁸⁴ Por otro lado, la proporción de flujo que sale directamente por la aorta en estos pacientes es muy baja debido a una gran recirculación.¹⁹⁸ La sangre que sale por la aorta en el mismo latido sufre una menor pérdida de energía cinética durante la diástole, que la que queda retenida hasta el siguiente latido. En los pacientes con miocardiopatía dilatada se ha constatado una disminución del flujo directo y de la energía cinética del flujo directo, asociado a un incremento del volumen residual, lo que además correlaciona con parámetros pronósticos clásicos en la insuficiencia cardiaca, como el BNP o la clase funcional.²³⁷ En este sentido, se ha postulado que los dispositivos de resincronización cardiaca, que alteran la orientación de las fuerzas hemodinámicas que actúan sobre el VI, podrían contribuir a aumentar la eficiencia del flujo incrementando el flujo directo y al transporte de energía,^{238, 230, 239} lo que se ha asociado con una mejoría en el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

Dada la dilatación de la cámara ventricular, en pacientes con miocardiopatía dilatada el componente del vórtice con giro antihorario puede persistir durante más tiempo, lo que conllevaría una mayor pérdida de energía, como se ha comprobado en simulaciones numéricas,²²³. Así, los patrones de flujo alterado pueden reducir la eficacia del tránsito de la sangre en el interior del ventrículo izquierdo.

- ***Contribución a la diástole ventricular***

Como se ha comentado anteriormente, los vórtices en el interior del VI juegan un papel fundamental en el llenado ventricular por dos mecanismos:

- 1) Transportan sangre desde la aurícula al ventrículo durante la diástole, al generar zonas de baja presión en su interior.
- 2) Contribuyen a disminuir la *deceleración convectiva*, definida como la reducción de la velocidad del flujo desde el orificio de entrada del flujo hacia las paredes de la cámara, dirigiendo la sangre a través del anillo mitral.²²⁴

En general, se considera que el vórtice es responsable de la entrada de una porción del volumen de llenado del VI, hasta de un 10-15% del total, sin ningún coste energético, y sin alterar las presiones de llenado en el VI.¹⁸⁵ En los pacientes con miocardiopatía dilatada este mecanismo se incrementa, al favorecer la geometría ventricular la formación de vórtices de mayor energía y tamaño. Por el contrario, este mecanismo está ausente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, en los que el llenado ventricular se produce sin apenas contribución de los vórtices intraventriculares, que se disipan en contacto con las paredes debido al menor tamaño de la cámara.¹⁸⁵

- **Alteraciones del transporte de la sangre**

En pacientes sanos, el complejo proceso de transporte y mezclado de la sangre hace que se balanceen las componentes de flujo directo, eyección retrasada y flujo retenido obligando a que el flujo residual en el interior del ventrículo izquierdo sea pequeño y no exista estasis sanguínea.^{200, 201, 225, 240} El volumen de entrada retenido y los volúmenes de eyección retardada son casi iguales entre sí, por lo que la sangre que entra en el VI en un ciclo es eyectada en los dos siguientes ciclos cardiacos. El volumen residual se encuentra cerca el ápex del VI.^{225, 240} En los pacientes con MCD, el flujo directo disminuye de forma significativa a valores en torno al 5-10% del volumen telediastólico.^{201, 225, 237} Esta disminución se equilibra por un aumento en los volúmenes de flujo retenido y de eyección retardada, aunque el volumen residual también aumenta.^{201, 237} La distribución de estos volúmenes varía de forma significativa con respecto a controles sanos, de forma que parte del volumen residual se concentra también en el interior de los vórtices que giran persistentemente en el centro de la cavidad²⁴¹ (**Figura 16**).

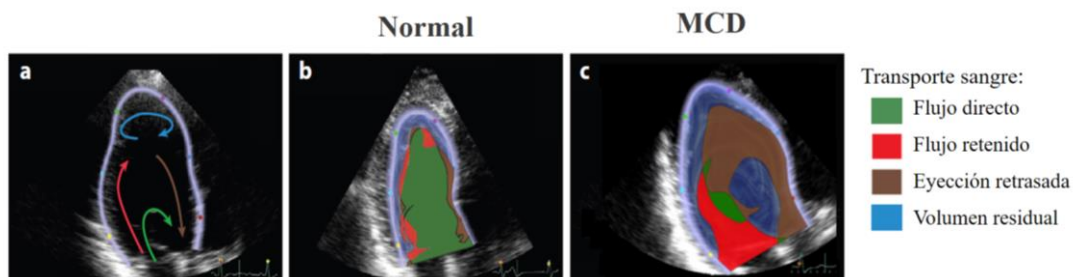


Figura 16. Transporte de la sangre en un sujeto sano y en un paciente con miocardiopatía en el momento del cierre valvular mitral. a) Esquema de los diferentes volúmenes de la sangre. Cuantificación de estos volúmenes utilizando estructuras coherentes Lagrangianas en el sujeto sano (b) y en el ventrículo dilatado (c).

Este aumento del volumen residual no necesariamente implica estasis sanguínea, siempre que dicho volumen de sangre esté en continuo movimiento. Por esta razón, es necesario integrar otros parámetros moleculares, hemodinámicos y reológicos para saber qué pacientes tienen realmente estasis sanguínea y un riesgo aumentado de trombosis intracavitaria, más allá de estos análisis.

1.7 Cuantificación de la estasis sanguínea y del riesgo embólico

Hasta ahora, la presencia y magnitud de la estasis sanguínea en el corazón se había analizado de forma cualitativa mediante la gradación subjetiva de la eco-refringencia que generan al ser insonados los agregados de hematíes que se forman en los flujos muy lentos (contraste espontáneo, **Figura 17**).^{242, 243} El ecocontraste espontáneo es el resultado de la agregación de hematíes con proteínas plasmáticas en situaciones de flujo lento con baja tensión de cizallamiento, tal y como se demostró en un modelo in vitro.²⁴⁴ La presencia de ecocontraste espontáneo en la aurícula se ha relacionado con alteraciones hemodinámicas y hemostáticas, y con un riesgo aumentado de ictus y tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular,²⁴⁵ y a nivel ventricular también en pacientes con miocardiopatía dilatada.²⁴⁶⁻²⁴⁸

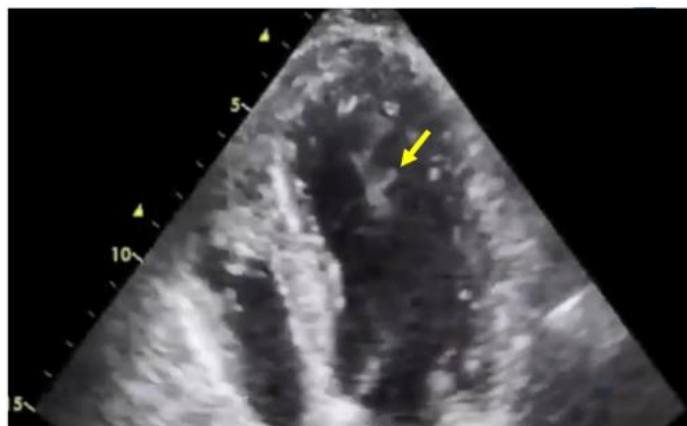


Figura 17. Ecocontraste espontáneo (flecha amarilla) en el interior del ventrículo izquierdo

Sin embargo, esta técnica es enormemente subjetiva, no cuantificable, operador dependiente, está influida por la frecuencia de emisión de pulsos del transductor empleado, y no permite una caracterización del tránsito de la sangre en las cámaras cardiacas. Además, no existen estudios que identifiquen a los individuos en ritmo sinusal y con ecocontraste espontáneo que podrían beneficiarse de la anticoagulación.

Dada la importancia de este problema clínico, se hace imprescindible disponer de herramientas que permitan caracterizar las alteraciones del flujo y cuantificar la estasis sanguínea de forma fiable, para poder personalizar el riesgo tromboembólico y el tratamiento de cada paciente. Esta necesidad va en consonancia con el concepto de

Medicina Personalizada o Medicina de Precisión, que en los últimos años ha supuesto un cambio de paradigma y una nueva realidad asistencial para el ejercicio de la Medicina. La Medicina Personalizada es un proceso clínico que incorpora datos genéticos y los combina con datos clínicos, de radiómica, parámetros analíticos, de exposición ambiental, hábitos de vida, determinantes socioeconómicos y otros datos relevantes para la salud, con el evento de disponer de información más precisa e integrada para las tomas de decisiones. El objetivo es pasar del abordaje tradicional “*One Size Fits All*”, a aumentar nuestra capacidad de predecir qué tratamientos van a ser seguros y efectivos para cada paciente.²⁴⁹ Los avances en el campo de la genética, biología molecular, marcadores y la supercomputación, están conduciendo a una revolución terapéutica sin precedentes orientada a satisfacer las necesidades individuales de cada paciente.

1.7.1. Métricas para la cuantificación de la estasis sanguínea.

Gracias a nuevos métodos de postprocesado de imagen, basados en las ecuaciones de mecánica de fluidos, la estasis sanguínea se puede cuantificar una vez el flujo es conocido. En la actualidad, se han desarrollado nuevos parámetros que integran las propiedades del flujo en escalas sencillas que permitan cuantificar el riesgo de estasis, entre las que se encuentran el tiempo de residencia y el tiempo de estasis.

- ***Tiempo de residencia***

El tiempo de residencia (T_R) de la sangre designa el tiempo, medido en ciclos o segundos, que un volumen infinitesimal de sangre permanece en el interior del ventrículo antes de ser dirigida a la aorta. Resolviendo la ecuación de difusión-advección a partir de los campos de velocidad de la sangre obtenidos bien mediante RM o ecocardiografía Doppler, se pueden obtener mapas instantáneos que permiten observar su evolución a largo de varios ciclos cardiacos y determinar aquellas zonas de las cámaras cardiacas más propensas al estancamiento de la sangre (**Figura 18**).²²⁵

El tiempo de residencia medio de la sangre en el VI de un corazón sano es inferior a tres ciclos cardiacos y este análisis, ha permitido además estimar que la sangre en el VI se renueva casi completamente después de 8 latidos.²⁴⁰ Análisis basados en el tiempo de residencia medio, han mostrado además que la presencia de regiones sanguíneas con $T_R \geq 2$ ciclos de gran tamaño tras 8 latidos se relaciona directamente con un aumento del riesgo de trombosis mural tras un infarto.^{177, 250}

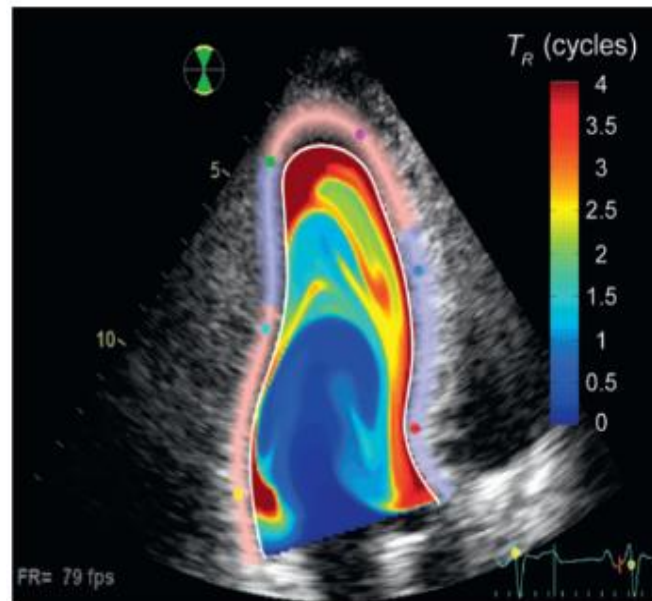


Figura 18. Mapa del tiempo de residencia de la sangre en el interior del VI, obtenido en el plano apical 3 cámaras a partir de velocimetría por Doppler color. El código de colores representa el número de ciclos cardiacos que cada partícula de sangre permanece en el interior del ventrículo (en azul se representa la sangre que acaba de entrar en el VI, y en rojo oscuro las regiones de estasis con sangre retenida durante al menos 4 ciclos cardiacos).

El tiempo de residencia está directamente relacionado con el transporte del flujo y, por lo tanto, depende de los patrones de este, que impactan a su vez en los procesos de mezclado y lavado de la sangre.^{240, 251} Así, aunque no está directamente relacionado con la estasis, en los pacientes con miocardiopatía dilatada, la persistencia temporal de los vórtices durante el parte del ciclo cardiaco,²⁵² conlleva “per se” un aumento del tiempo de residencia en el VI (**Figura 19**) respecto al corazón sano.

- **Tiempo de estasis**

La distorsión de un fluido, que define la capacidad de un fluido de cambiar su forma manteniendo el volumen, es una medida del grado de deformación del elemento fluido. Bajas tasas de distorsión, especialmente en regiones de estasis, pueden activar la cascada de coagulación. A partir del cálculo de esta tasa de distorsión en la sangre se puede definir el tiempo de estasis (T_s), como la inversa del misma, lo que proporciona información complementaria al estudio de la estasis sanguínea y del riesgo embólico.²⁵²

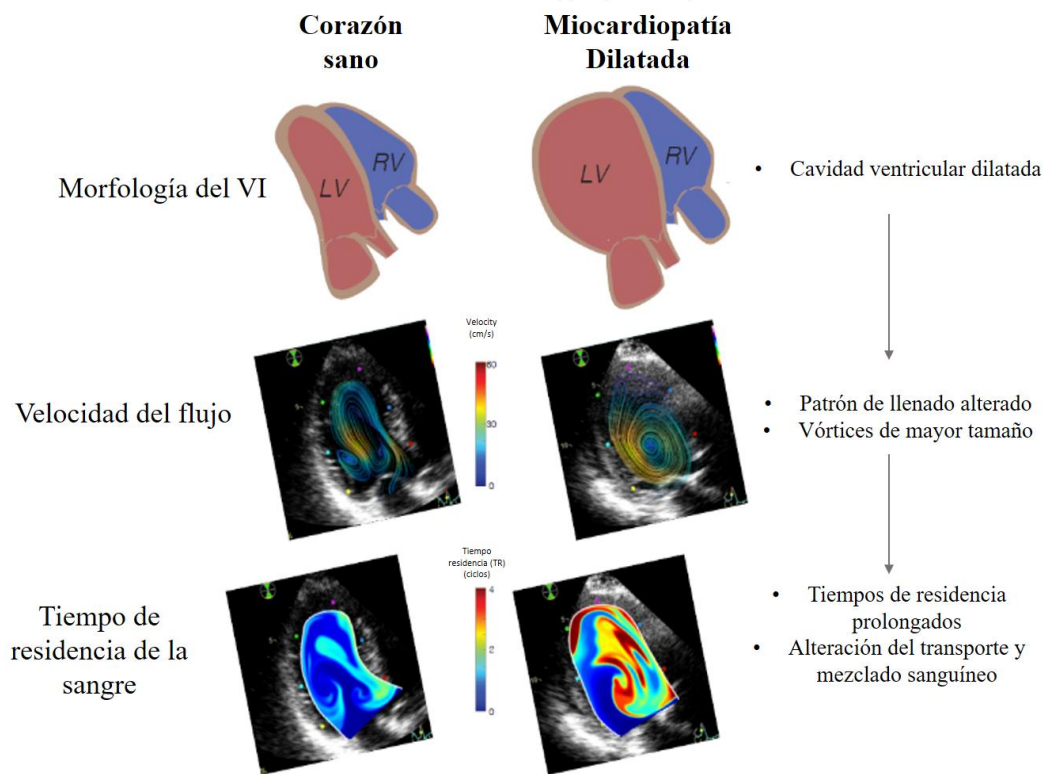


Figura 19. Esquema de las alteraciones estructurales y del flujo que tienen lugar en los pacientes con miocardiopatía dilatada, en comparación con un sujeto sano.

1.7.2. Medida de la estasis y riesgo embólico en los pacientes con cardiopatía

La utilidad de las técnicas no invasivas para determinar la localización y la extensión de las regiones de estasis sanguíneo dentro de una cavidad o un vaso sanguíneo ha sido demostrada en numerosos estudios in vitro e in vivo, tanto en sujetos sanos como en pacientes con cardiopatías. En los pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio, las alteraciones de la contracción segmentaria y/o el remodelado ventricular alteran las trayectorias de la sangre que facilitan el mezclado y transporte de la sangre, pudiéndose generar estancamiento de la sangre cerca del ápex ventricular.^{184, 253}

Basado en esta alteración del mezclado de la sangre a nivel apical se han definido diversos parámetros para tratar de predecir la trombosis mural después de un infarto, como la propagación apical del llenado pasivo o índice de propagación de la onda E (*E wave propagation index*, EPI),²⁵⁴ o la profundidad que alcanza el vórtice durante su tránsito en el interior del VI,²⁵³ de forma que cuanto menores son estos índices, mayor es el riesgo de estasis y trombosis apical, al no producirse un mezclado directo entre los chorros provenientes del llenado con la sangre situada en la región apical. Por ejemplo,

en un estudio realizado en pacientes con IAM con y sin trombosis ventricular en el que se analizó el flujo mediante RM 4D se demostró que los pacientes con trombo tenían una mayor caída de la energía cinética asociada la onda A desde la región mesoventricular hasta el ápex,²⁵⁵ lo cual dificulta la renovación de la sangre en la región apical.

El análisis de los flujos intracardiacos ha aportado información relevante en cuanto a los procesos de transporte y mezclado de la sangre, y al riesgo de trombosis intracavitaria. La utilidad de los mapas de estasis sanguíneo obtenidos mediante ecocardiografía convencional se ha estudiado de forma amplia en el infarto agudo de miocardio. La presencia de patrones de flujo anormales se ha asociado a la aparición de trombosis intraventricular tras un infarto.²⁵⁶ En un estudio clínico piloto de 73 pacientes con infarto agudo de miocardio, se demostró que el tiempo de residencia era un 50% mayor en las fases tempranas del infarto en estos pacientes con respecto a los controles sanos, y la capacidad para predecir la aparición de trombosis intraventricular de esta herramienta superó la de los métodos ecocardiográficos clásicos disponibles hasta la actualidad (área bajo la curva de 0.8 frente al 0.64 del índice de motilidad regional).¹⁷⁷

De manera similar, esta metodología se ha probado también en un estudio experimental en animales, mediante el procesado de secuencias de Doppler color obtenidas con ecocardiografía Doppler convencional en diez cerdos de forma basal y tras un infarto agudo de miocardio anterior (inducido mediante la ligadura secuencial de la arteria descendente anterior media y proximal) y determinando la incidencia de microembolias cerebrales mediante la aparición de HITS por ecografía Doppler carotídea. Hasta en un 90% de los animales se detectaron HITS tras la segunda fase del IAM, a pesar de no detectarse trombos intracavitarios mediante ecocardiografía en ninguno de los animales. El tiempo de residencia medio de la sangre en el interior del VI mostró un buen rendimiento para predecir la incidencia de microembolias (C-index = 0.89, 95% CI, 0.75–1.00) y una dependencia exponencial con el número de estas (R = 0.87, P < .001), siendo su capacidad para predecir la aparición de HITS superior a la del resto de parámetros ecocardiográficos convencionales.¹⁷⁶ Las microembolias cerebrales se han relacionado con numerosos procedimientos y enfermedades cardiológicas,¹¹⁴ y se correlacionan con el riesgo de ictus isquémico, infarto cerebral silente y déficit neuropsicológicos,²⁵⁷ siendo el número de HITS un evento subrogado validado y utilizado en numerosos estudios.²⁵⁸

En el ensayo clínico ISBITAMI (NCT02917213), se ha evaluado la utilidad de estas métricas de estasis para predecir trombosis intraventricular, embolia sistémica e

ictus clínico y silente en 68 pacientes con infarto agudo de miocardio durante seis meses de seguimiento. El tiempo de residencia intraventricular combinado con el *strain* apical, mostró una excelente capacidad predictiva (c-index= 0.84 (0.73-0.95), y un valor predictivo negativo de 1.00), superior a los parámetros clásicos de función cardiaca como la fracción de eyección o el *strain* global.²⁵⁰

El tiempo de residencia también ha sido empleado para predecir la probabilidad de trombosis en otros escenarios clínicos. Utilizando modelos *in-silico* se ha determinado el riesgo de estasis intraventricular asociado al implante de una prótesis mitral,²⁵⁹ y al de una asistencia ventricular izquierda, identificando además la configuración óptima del implante del dispositivo que permite minimizar el riesgo de estasis sanguíneo.²⁶⁰

Actualmente, son muchos los estudios encaminados a determinar la estasis intraauricular que ocurre en los pacientes con fibrilación auricular,^{83-85, 261, 262} y los trabajos que han utilizado estas métricas de estasis mediante el análisis de flujo computacional basado en simulaciones del flujo a partir de adquisiciones de TAC-4D de la aurícula izquierda.^{84, 263-265}

1.8 Marcadores de hemostasia

Para evaluar de forma integral todos los mecanismos implicados en la trombogénesis intracardiaca es necesario tener en cuenta los marcadores implicados en los procesos de hemostasia, que complementan la información obtenida con el análisis de la estasis sanguínea mediante técnicas de imagen.

La hemostasia es un complejo sistema de mecanismos procoagulantes y anticoagulantes que, en última instancia, permiten que la sangre permanezca líquida cuando circula en el interior de vasos sanguíneos. Cuando ocurre una lesión endotelial, el sistema hemostático evita el sangrado excesivo, al promover la formación de trombo hemostático, pero también impide la activación excesiva de la coagulación, limitando su formación en el sitio de la lesión. Este equilibrio hemostático depende de muchos parámetros, siendo los elementos más relevantes: plaquetas, factores de coagulación, inhibidores de la coagulación y endotelio vascular (**Figura 20**).²⁶⁶

Podemos dividir la hemostasia en 2 fases fundamentales:

1. Hemostasia primaria, donde participa principalmente el llamado “componente celular” (plaquetas y endotelio). Comprende la interacción entre el vaso lesionado y las plaquetas, y culmina con la formación del tapón plaquetario. La integridad vascular es un elemento crucial e indispensable para que se mantenga el equilibrio y no se active el sistema hemostático. La pérdida de la continuidad endotelial propicia la exposición de una superficie claramente trombogénica, como es el subendotelio vascular, a elementos celulares de la sangre, especialmente plaquetas, iniciando la interacción plaqueta-subendotelio que es un mecanismo desencadenante de la formación del trombo.

La adhesión de plaquetas al endotelio requiere la presencia de múltiples factores como el factor de von Willebrand (FvW) y receptores plaquetarios (IIb/IIIa y Ib/IX). Nuevas plaquetas son atraídas a esta zona mediante la liberación del contenido granular de las plaquetas como el ADP.

2. Hemostasia secundaria o coagulación, donde interviene el “componente plasmático” (proteínas procoagulantes, anticoagulantes y sistema fibrinolítico). El

principal componente de esta fase lo constituye la cascada de la coagulación, que está compuesta por una vía denominada intrínseca, otra extrínseca y una vía final común para ambos caminos de activación, cuyo evento final es la activación de la protrombina y su paso a trombina, que ocasionará el paso de fibrinógeno (proteína soluble) a fibrina,²⁶⁷ que consolidará el tapón hemostático inicial.

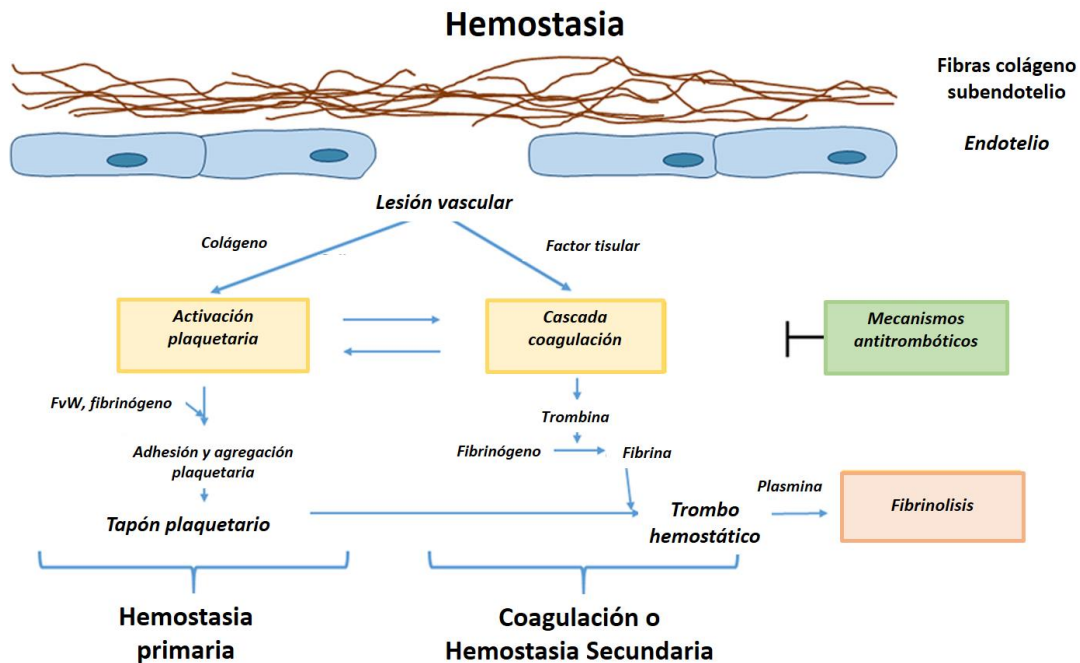


Figura 20. Proceso de hemostasia. La hemostasia primaria implica la formación del tapón plaquetario tras el daño endotelial y la exposición del subendotelio procoagulante. La hemostasia secundaria está mediada por factores de coagulación que permiten la formación del tapón de fibrina. Adaptada de Noris et al.²⁶⁶

Todo el mecanismo hemostático tiene un sistema de regulación, donde, entre otros factores, destacan los anticoagulantes naturales y el sistema fibrinolítico. Además, en la hemostasia primaria interviene la proteasa ADAMTS-13, que constituye un mecanismo de seguridad para que no exista una hiperactividad de las formas de alto peso molecular del FvW. Esta proteasa de origen hepático, rompe los grandes multímeros del FvW en formas más pequeñas con reducida actividad hemostática. Modificaciones de los niveles circulantes plasmáticos de ADAMTS-13 tienen su expresión clínica, pues un incremento de la proteasa puede interferir la adhesión plaqueta-FvW, y conlleva un mayor riesgo hemorrágico, mientras que una disminución de ADAMTS-13, que acontece en diferentes

microangiopatías, incrementa la interacción con plaquetas y por tanto un mayor riesgo oclusivo. Así, ADAMTS13 se ha asociado con diferentes enfermedades, como la púrpura trombótica trombocitopénica, la preclampsia, el infarto agudo de miocardio y la diabetes, y recientemente su relación con los ictus está siendo objeto de investigación.²⁶⁸

En conclusión, el ictus cardioembólico es una causa importante de morbimortalidad, y los pacientes con miocardiopatía dilatada tiene un mayor riesgo de presentar esta complicación, debido a la estasis sanguínea asociada al ventrículo remodelado y disfuncionante, que puede conducir a la formación trombos intraventriculares, favorecida por el estado de hipercoagulabilidad sanguínea asociada a la insuficiencia cardiaca. En la actualidad, la anticoagulación en prevención primaria de ictus no ha demostrado beneficio clínico en pacientes con miocardiopatía dilatada, y a diferencia de los pacientes con fibrilación auricular, no existen criterios validados para indicar anticoagulación, lo que constituye un problema clínico de gran relevancia. Los avances en las últimas dos décadas han permitido caracterizar el flujo intracardiaco, conocer las alteraciones que tienen lugar en los pacientes con cardiopatía y definir parámetros cuantificables de estasis sanguíneo como el tiempo de residencia de la sangre. La estimación del tiempo de residencia podría ser útil para predecir trombosis ventricular, e infartos cerebrales clínicos o silentes en paciente con MCD, y sobre estas bases, hemos planteado las hipótesis y objetivos del presente trabajo que se detallan a continuación.

2 HIPÓTESIS

La presente tesis doctoral se sustenta sobre las siguientes hipótesis:

2.1 Hipótesis general

La cuantificación de la estasis ventricular mediante el postprocesado de imágenes de ecocardiografía Doppler color en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica podría permitir establecer la relación entre el flujo intraventricular y la ocurrencia de ictus clínicos, eventos embólicos silentes y/o trombosis intracavitaria determinada por resonancia magnética.

2.2 Hipótesis específicas

- Los pacientes con MCDNI en ritmo sinusal presentan una alta prevalencia de ictus e infartos cerebrales silentes.
- Los infartos cerebrales silentes no son benignos y pueden tener repercusiones clínicas desde el punto de vista cognitivo y funcional.
- El remodelado ventricular que tiene lugar en los pacientes con MCDNI produce una alteración del patrón normal del flujo intraventricular que puede favorecer la estasis sanguínea y predisponer a la aparición de eventos tromboembólicos como el ictus y los infartos cerebrales silentes.
- Es posible definir índices cuantitativos de la estasis sanguínea en el ventrículo a partir del procesado de secuencias de ecocardiografía-Doppler que se relacionan con el riesgo de eventos embólicos en pacientes con MCDNI.
- Estos parámetros cuantitativos permiten caracterizar mejor la estasis sanguínea y presentan mayor correlación con existencia de trombosis intraventricular, ictus o infarto cerebral silente en los pacientes con MCDNI que los parámetros convencionales de imagen.
- Los pacientes pueden tener alteraciones hematológicas que pueden relacionarse con la presencia de eventos tromboembólicos en pacientes con MCDNI.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Primario

- Determinar la relación entre los índices de estasis sanguínea intraventricular obtenidos a partir del procesado de secuencias de ecocardiografía-Doppler y la presencia de infartos cerebrales y/o trombosis mural en pacientes con MCDNI, disfunción ventricular y ritmo sinusal.

3.2 Objetivos Secundarios

- Conocer la prevalencia de ICS y trombosis mural, detectada mediante RM, en pacientes con MCDNI en ritmo sinusal.
- Obtener campos de velocidad, bidimensionales y con alta resolución temporal (2D+t) de la sangre en el ventrículo izquierdo de pacientes con MCDNI y medir las propiedades del flujo, como aquellas derivadas de los vórtices diastólicos, a partir de imágenes de ecocardiografía convencional.
- Caracterizar el tiempo de residencia de la sangre en el ventrículo izquierdo de pacientes con MCDNI y calcular aquellos índices que permitan cuantificar la estasis sanguínea a partir de los campos de velocidad.
- Determinar el rendimiento diagnóstico de los parámetros de estasis cuantificados mediante ecocardiografía Doppler para identificar trombosis intracavitaria e infartos cerebrales clínicos y silentes en los pacientes con MCDNI.
- Determinar la relación entre las características del flujo intracardiaco, incluyendo el tamaño y la circulación de los vórtices, con los parámetros de estasis sanguínea en los pacientes con MCDNI con y sin eventos tromboembólicos.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de los índices cuantitativos de estasis para predecir eventos tromboembólicos en los pacientes con MCDNI, y compararlo con el rendimiento diagnóstico de los parámetros convencionales de función cardiaca.
- Determinar si existen alteraciones en la concentración de diferentes marcadores de actividad plaquetaria, activación de trombina y del sistema fibrinolítico en los pacientes con MCDNI y trombosis intraventricular o infartos cerebrales silentes.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

El estudio ISBIDCM (“*Imaging Silent Brain Infarct in Dilated Cardiomyopathy*”) (NCT 03415789, registrado por primera vez en Enero de 2018) fue un estudio monocéntrico observacional, transversal, con intervención diagnóstica en el que se reclutaron pacientes con MCDNI en ritmo sinusal a los que se les realizó una analítica, un ecocardiograma, una RM cardíaca y una RM cerebral. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Código del protocolo: ISBIDCM. Proyecto Investigación Traslacional SEC 2017, versión 1.1, fecha 26/06/20217), y se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron consentimiento informado por escrito, aceptando su participación.

4.2 Población del estudio

Se incluyeron en el estudio de forma consecutiva aquellos pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada no isquémica en seguimiento en el Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón que cumplieran los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión en el periodo de tiempo comprendido entre Noviembre 2017 y Julio de 2020:

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años.
- Diagnóstico de miocardiopatía dilatada no isquémica, establecido a partir de demostración de la dilatación y disfunción sistólica global del VI, habiendo descartado la presencia de cardiopatía isquémica concomitante.
- FEVI inferior al 45%.
- Ritmo sinusal.
- Firma del consentimiento informado para el estudio.

Criterios de exclusión

- Portadores de dispositivos de estimulación o desfibrilación no compatibles con RM.
- Valvulopatías hemodinámicamente significativas (a excepción de la insuficiencia mitral funcional) o portadores de prótesis valvulares cardíacas.
- Claustrofobia.
- Antecedentes documentados de fibrilación auricular paroxística o persistente.
- Enfermedad carotídea previa diagnosticada con estenosis superiores al 50%.
- Anticoagulación oral completa previa a la inclusión en el estudio o indicación de anticoagulación.
- Estados protrombóticos conocidos (patología oncológica activa, alteración de la cascada de la coagulación).

4.3 Tamaño muestral

Se trata de un estudio puramente observacional en el que no se dispone de datos claros en la literatura para realizar un cálculo formal del tamaño muestral. Sin embargo, estudios similares de nuestro grupo han permitido obtener resultados relevantes en diseños similares con un número de 50 a 100 pacientes. La tasa descrita en la literatura de ICS en MCDNI es de en torno al 30%,²⁶⁹ por lo que el tamaño muestral del estudio se determinó en 80 pacientes con objeto de tener aproximadamente 20 – 22 casos con ICS. Se contempló una revisión del tamaño muestral con el evento de obtener ese número de ICS.

Tras alcanzar la población evento, en solamente 9 (11%) pacientes se identificó el evento primario. Puesto que este hallazgo disminuía de forma significativa la potencia del estudio, el Comité de Dirección del estudio aprobó aumentar la muestra con una cohorte adicional de pacientes con MCDNI con historia reciente de ictus o accidente isquémico transitorio y que cumplieran el resto de los criterios de inclusión. Así, se añadieron pacientes realizando una búsqueda retrospectiva a partir de dos fuentes: 1) Todos los ingresos en urgencias desde Nov-2019 a Feb/2022 con código CIE (Clasificación internacional de enfermedades)-10 de ictus o accidente isquémico transitorio a los que posteriormente se les diagnosticó una miocardiopatía dilatada no isquémica durante el estudio etiológico del ictus, 2) Todos los pacientes con diagnóstico

de MCDNI en seguimiento en nuestro centro con historia personal de ictus no aterotrombótico. El antecedente de FA (clínica o subclínica diagnosticada en la monitorización con Holter de 24 horas o en sistemas de monitorización de larga duración) fue criterio de exclusión en ambos grupos. Estos pacientes firmaron el consentimiento informado y se les realizó un ecocardiograma transtorácico. Así, el estudio finalmente incluyó la cohorte prospectiva ISBIDCM original y un grupo adicional de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica e historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio cerebral.

4.4 Variables del estudio y pruebas complementarias

4.4.1 Variables demográficas y clínicas

Se recogieron las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes mediante la revisión de la historia clínica electrónica. Las variables registradas fueron: edad, sexo, peso, talla, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, enolismo, antecedentes familiares de miocardiopatía dilatada, tratamiento previo con quimioterapia, ingresos previos por insuficiencia cardiaca, clase funcional según la clasificación de la *New York Heart Association* (NYHA) y el tratamiento farmacológico. Además, se registró la presión arterial y frecuencia cardiaca previa a la realización de cada una de las pruebas.

4.4.2 Ecocardiografía-Doppler

La adquisición de imágenes ecocardiográficas se realizó en un equipo Vivid7 (GE, EEUU) con un transductor matricial y un transductor volumétrico. Las imágenes ecocardiográficas se adquirieron según las recomendaciones de 2015 de la Sociedad Europea y Americana de Ecocardiografía.²⁷⁰ El protocolo incluyó la adquisición de 1) imágenes 2D en plano paraesternal eje largo y eje corto, 2) imágenes 2D y Doppler tisular en planos apicales 4, 2 y 3 cámaras, 3) Doppler pulsado y continuo, 4) plano apical de 3 cámaras con y sin Doppler color, y 5) imágenes en 3D del VI. Las imágenes necesarias para obtener el mapa de velocidad intraventricular se obtuvieron en un plano apical de 3 cámaras, adquiriendo 10 latidos consecutivos en apnea espiratoria con el sector de color cubriendo toda la cavidad ventricular. A continuación, sin mover el transductor, se adquirieron 5 latidos consecutivos en escala de grises con la mayor resolución temporal posible.

El índice de esfericidad se calculó como el cociente entre la longitud del eje largo y el eje corto del VI medidos en el plano apical 4 cámaras y plano paraesternal eje largo al final de la sístole.

El índice de propagación de la onda E (EPI) se calculó como el cociente entre la integral de velocidad (VTI) de la onda E transmitral respecto al tiempo y la longitud del VI medida en telediástole. El resto de las medidas ecocardiográficas convencionales se calcularon siguiendo las recomendaciones de las Sociedad Americana y Europea de Ecocardiografía.²⁷⁰ Utilizando el software de análisis EchoPac (versión 110.1.2, GE), se identificaron los siguientes eventos temporales del ciclo cardiaco utilizando los espectrogramas del Doppler pulsado: apertura de la válvula aórtica, cierre de la válvula aórtica, apertura de la válvula mitral, velocidad pico de la onda E, inicio de la onda A, velocidad pico de la onda A, cierre de la válvula mitral. Estos eventos temporales fueron exportados automáticamente al algoritmo de post-procesado, utilizando el inicio del QRS como referencia.

4.4.3 RM Cerebral

El protocolo de estudio de RM cerebral incluyó imágenes sagitales en secuencia *spin-echo* potenciada en T1, imágenes coronales en secuencia *spin-echo* potenciadas en T2, imágenes axiales en secuencias de difusión (DWI) y FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). Se adjudicó la presencia de un infarto cerebral agudo o subagudo en caso de lesiones focales mayores a 3 mm hiperintensas en las secuencias de difusión con un coeficiente de difusión aparente (ADC) bajo o con pseudonormalización de los valores. En caso del infarto crónico, la lesión es isointensa con respecto al líquido cefalorraquídeo en T2 y en las secuencias FLAIR aparece rodeado de un anillo hiperintenso gliótico, y muestra altos valores de ADC. Todos los estudios se interpretaron por un neuro radiólogo experto que diferenciaba estas lesiones de espacios perivasculares dilatados en función de su distribución y morfología, y que desconocía la información clínica y ecocardiográfica de los pacientes.

Para la valorar si el infarto cerebral fue clínicamente silente, se realizó una historia clínica y exploración física enfocada tanto a síntomas cardiovasculares como neurológicos. Se utilizó para dicho propósito un cuestionario adaptado a partir del propuesto por el *National Institute of Health* (EEUU).

4.4.4 RM Cardíaca

Para la adquisición de la RM cardíaca se utilizó un equipo de 1.5-T (*Philips Achieva, software package release 9*) equipado con sincronismo cardíaco (vectocardiograma) y antena de 16 canales. El protocolo incluyó las siguientes secuencias: 1) Secuencias modo cine en ejes corto con cobertura completa de base a ápex de VI, 2 cámaras, 4 cámaras, 3 cámaras, 2) Secuencias de contraste de fase a nivel de la válvula aórtica y pulmonar en respiración libre, 3) Secuencias de realce tardío 3D del tipo inversión-recuperación adquiridas a los 3' (realce precoz) y 10' (realce tardío) de la administración de un total de 0,1-0,2 mmol/kg de contraste con gadolinio. El tiempo de inversión para el realce precoz fue de 550 ms y para el realce tardío se ajustó con la herramienta *Looklocker*. Las secuencias de realce tardío se adquirieron en el eje corto, y planos 2, 3 y 4 cámaras de VI. 4) Secuencias de contraste de fase 4D con cobertura completa de ambos ventrículos mediante secuencia de eco de gradiente en respiración libre con codificación de flujo en las tres direcciones del espacio y sincronización cardíaca retrospectiva. Se monitorizó la trombosis intraventricular, y se analizaron parámetros morfológicos y de función del VI según las recomendaciones actuales de la Sociedad de Resonancia Magnética Cardíaca.²⁷¹

La fibrosis focal del ventrículo izquierdo se cuantificó a partir de las secuencias de realce tardío de la RM. La extensión del realce tardío (expresado como % del total de la masa del VI) se midió utilizando el software QMass (Medis Suite), y se cuantificó utilizando el método de intensidad de señal >2 desviaciones estándar con respecto a región sana.

4.4.5 Estudio electrocardiográfico basal

Se realizó un electrocardiograma de doce derivaciones para confirmar la presencia de ritmo sinusal, y se analizaron los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, duración del intervalo QRS y presencia o no de bloqueo de rama izquierda.

4.4.6 Analítica sanguínea

En el momento de la inclusión se extrajo una muestra para una analítica completa (hemograma, hemostasia y bioquímica con función renal y hepática). Además, se obtuvo una muestra de sangre de 3 ml que se almacenó en un tubo de citrato de sodio para el análisis posterior de parámetros de hemostasia. Se midieron los siguientes parámetros en

todos los pacientes: NTproBNP, creatinina, hemoglobina y hematocrito, y parámetros de coagulación: tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno.

Además, en la cohorte prospectiva de pacientes con MCDNI se realizó un estudio exhaustivo de coagulación y fibrinólisis que incluía: dímero D, Factor de Von Willebrand (antígeno y actividad), plasminógeno, proteína C, proteína S, antitrombina III, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI1), alfa 2- antiplasmina y la actividad de ADAMST 13. En el caso de los pacientes de la cohorte adicional se utilizaron los parámetros analíticos registrados en su historia clínica en los dos meses anteriores o posteriores a la inclusión.

4.4.7 Valoración neurológica y psiquiátrica

La valoración neurológica, psiquiátrica y cognitiva se realizó el día de la inclusión en el estudio mediante el Test de depresión de Beck²⁷² y el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), un cuestionario de 30 puntos que evalúa la orientación temporal y espacial, la memoria, atención/concentración, lenguaje verbal y escrito y la función visuoespacial.²⁷³ Cualquier puntuación superior a 24 puntos indica una función cognitiva dentro de los límites normales, aunque en ocasiones hay que adaptar estos límites según la edad y el nivel educativo del paciente.²⁷⁴ En el Test de depresión de Beck se han establecido puntos de corte que permiten clasificar a los evaluados en uno de los siguientes cuatro grupos: 0-13, mínima depresión; 14-19, depresión leve; 20-28, depresión moderada; y 29-63, depresión grave.²⁷⁵

4.5 Cuantificación de la estasis intraventricular mediante técnicas de imagen

Para cuantificar la estasis sanguínea, en primer lugar, se reconstruyeron los campos de velocidad de la sangre 2D utilizando *Vector Flow Mapping*. Para ello, en un plano apical de 3 cámaras se integró la ecuación de continuidad utilizando las velocidades radiales obtenidas de los datos de Doppler color y se determinó la posición de la pared ventricular en cada instante del ciclo cardiaco, utilizando un software de Speckle Tracking (EchoPac, BT08, General Electric Healthcare). Este método ha sido ampliamente descrito en la literatura y validado tanto en modelos clínicos como animales, demostrando buena resolución espacial ($\sim 0.5\text{mm}$) y temporal ($\sim 5\text{ms}$).^{180, 184, 188, 225} Los campos de velocidad del flujo en combinación con la segmentación del VI se utilizaron para integrar la ecuación de transporte y calcular la evolución espacio-temporal del tiempo de residencia de la sangre en el interior del VI tal y como se detalla a continuación.

4.5.1 Cuantificación del tiempo de residencia

El tiempo que pasa una partícula de sangre en el interior del VI o tiempo de residencia, T_R , se puede describir utilizando la ecuación de difusión-advección (2), asumiendo que la constante de difusividad de la sangre es 0 ($\kappa \approx 0$), en donde \vec{v} son los campos de velocidad obtenidos mediante cualquiera de las técnicas antes descritas:

$$\frac{\partial T_R}{\partial t} + \nabla \cdot (\vec{v} T_R) = 1 \quad (2)$$

Trabajos previos han utilizado la misma ecuación, pero considerando que la difusividad de la masa era distinta de cero.^{276, 277} Nosotros hemos simplificado la ecuación tras evidenciar que la difusividad de la sangre es despreciable comparado con los flujos advectivos en el interior del VI.^{5, 278}

En ausencia de término de difusión, la ecuación (2) se completa con las condiciones de contorno Dirichlet en el plano de la válvula mitral, cuando la sangre entra desde la aurícula al ventrículo. Esta ecuación se integra en una malla cartesiana utilizando una discretización de volúmenes finitos de segundo orden, en la que el T_R y la velocidad, \vec{v} , se interpolan respectivamente en cada celda. Se utilizó un esquema TVD (*Total Variation Diminishing*) para evitar las oscilaciones numéricas que pueden aparecer en las interfases creadas por los procesos de transporte, especialmente en la interacción entre la sangre entrando en el VI en cada ciclo y el volumen residual presente de ciclos anteriores. Se adoptó un esquema de integración de tiempo de segundo orden manteniendo el número

Courant–Friedrichs–Lewy por debajo de 0.5 durante toda la integración. El campo de velocidad para cada paso de integración se obtuvo interpolando linealmente en el tiempo la adquisición de velocidad previa y sucesiva a cada instante.

Esta metodología proporciona mapas instantáneos de T_R que permiten observar su evolución a largo de varios ciclos cardiacos (**Figura 18**). En este trabajo, se evaluó el tiempo de residencia de la sangre durante 8 ciclos cardiacos consecutivos, que es el periodo de tiempo estimado para el lavado completo de la sangre en el interior del VI,²⁴⁰ de forma que al final del 8º latido se calculó el tiempo de residencia medio de la sangre en el interior del ventrículo izquierdo. La reproducibilidad del cálculo del tiempo de residencia de la sangre muestra coeficientes de correlación interobservador e intraobservador de 0.9 y 0.77, respectivamente, tal y como se ha descrito previamente.²⁴⁰

4.5.2 Cuantificación del tiempo de estasis

Las alteraciones de la contracción segmentaria pueden generar regiones de estasis en su proximidad que pueden pasar desapercibidas si evaluamos únicamente el tiempo de residencia medio de la sangre. Así, con el objetivo de caracterizar localmente las regiones de estasis, se definieron las regiones con tiempos de residencia altos ($T_R > 2$ ciclos), y muy altos ($T_R > 6$ ciclos).^{176, 177} Al definir las mediante un valor umbral respecto al mapa de T_R , se pudo caracterizar en estas regiones:

- 1) Su tamaño relativo con respecto al total del VI.
- 2) El tiempo de estasis (T_s) en su interior, un parámetro que cuantifica el grado de distorsión que experimentan las partículas del fluido en estas regiones.

La distorsión de un fluido, definida como la capacidad de un fluido de cambiar su forma manteniendo el volumen, se puede cuantificar a partir del segundo invariante del tensor simétrico de deformación con la siguiente fórmula:

$$S_{ij} = \frac{(\partial_{x_j} u_i + \partial_{x_i} u_j)}{2} \quad (3)$$

Para un fluido incomprensible, S_{ij} es cero y Q_s se calcula como la traza de los componentes del tensor al cuadrado:

$$Q_s = \frac{\text{trace}(S_{ij}^2)}{2} \quad (4)$$

Siendo el tiempo de estasis la raíz cuadrada de su inversa, con unidades de tiempo:

$$T_s = Q_s^{-\frac{1}{2}} \quad (5)$$

4.5.3 Caracterización de los vórtices intraventriculares

Para caracterizar los vórtices en el interior del VI de los pacientes con NIDCM, se analizaron su circulación, una medida del grado energía que se almacena en el interior de este (en m^2/s); y el tamaño del vórtice, calculando el área que ocupa, en 2D normalizada por el total de la superficie telediastólica del VI.

En la **Figura 21** se esquematiza todo el proceso de adquisición y procesado para obtener las medidas de estasis previamente descritas.

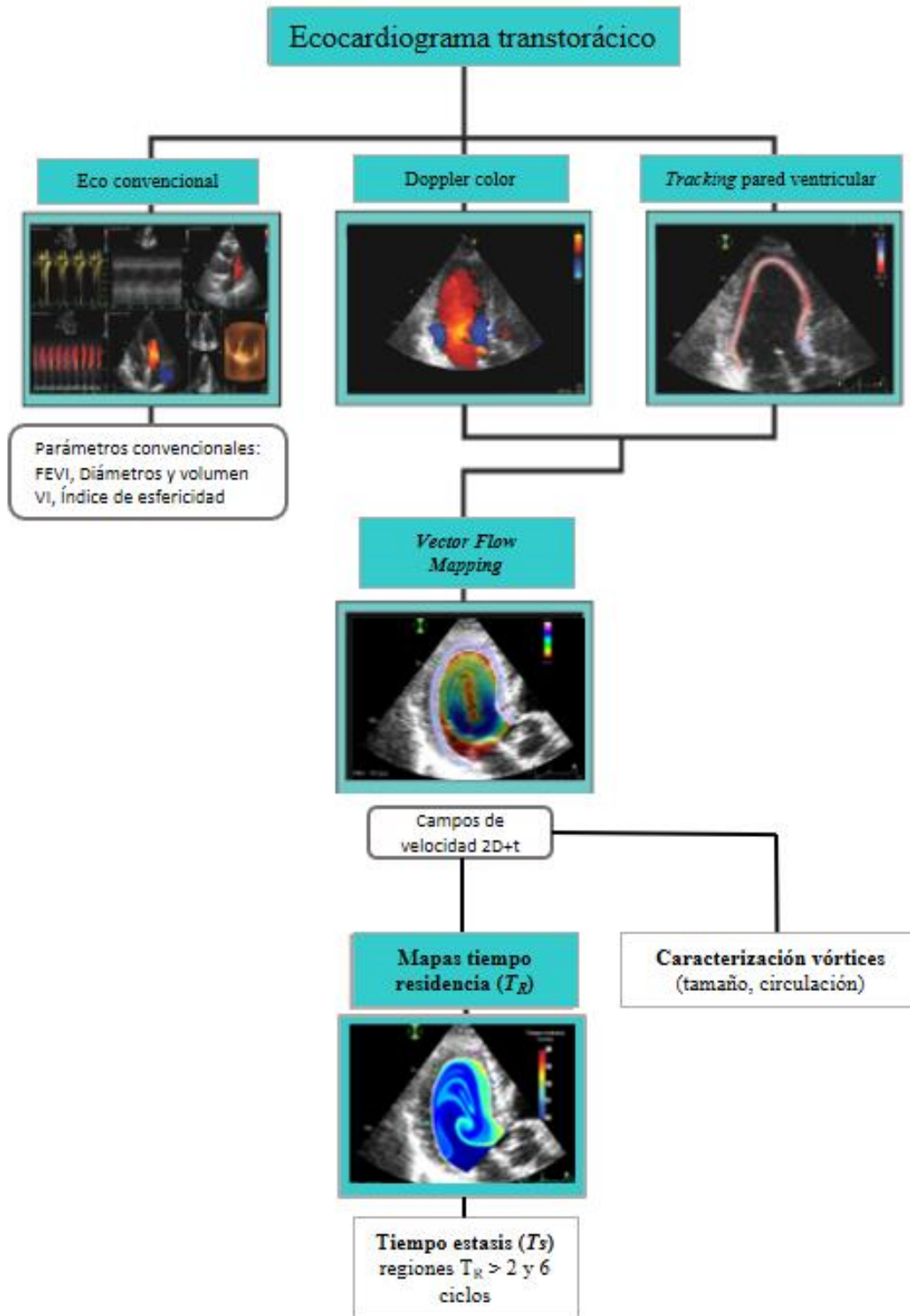


Figura 21. Esquema del método de adquisición y procesado de las imágenes mediante ecocardiografía para obtener los parámetros de estasis. FEVI: Fracción eyección ventrículo izquierdo, VI: Ventrículo izquierdo.

4.6 Metodología estadística

Todos los análisis se realizaron utilizando el software R (v. 4.1.3) y los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos. Utilizamos la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher para comparar variables cuantitativas y proporciones, respectivamente. Empleamos modelos predictores de regresión logística univariante y bivariante del evento primario, ajustado por predictores clínicos, y mostramos los *odds ratio* y los intervalos de confianza al 95% (IC) de estos modelos. Se utilizó el análisis de mediación para evaluar la relación entre predictores como el T_R y el evento primario. Para determinar la precisión diagnóstica de las pruebas se utilizó el análisis de las áreas bajo la curva ROC (AUC), su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística. Los puntos de corte se seleccionaron utilizando el método de Youden.

Las medianas de sensibilidad, especificidad, valores predictivo positivo y negativo de estos puntos de cortes se calcularon realizando replicación en 2000 sujetos. Se utilizaron medidas de regresión binomial negativa para calcular la relación entre los índices de estasis y el evento primario del estudio, indicando la ratio de incidencia y sus intervalos de confianza (IC) 95% para estos modelos.

5 RESULTADOS

5.1 Características basales de la población estudiada

Se incluyeron un total de 89 pacientes en el periodo de tiempo comprendido entre Noviembre/2017 y Febrero/2022. Las características demográficas y clínicas de los pacientes están recogidas en la **Tabla 4**. La mediana de edad de la población fue 59 años [rango intercuartílico 49-69 años] y un 58% de los pacientes fueron varones. El 42% de los pacientes se encontraban en clase funciona I de la NYHA, y un 49% habían tenido ingresos previos por insuficiencia cardiaca. Con respecto al tratamiento médico habitual, un 94% de toda la cohorte recibía tratamiento con betabloqueantes, 71% con IECAS o ARA II, 71% fármacos antialdosterónicos y 22% estaba tomando ARNI.

En cuanto a la etiología de la miocardiopatía dilatada, 16% presentaban o habían presentado un consumo perjudicial de alcohol, 21% presentaban antecedentes familiares de miocardiopatía dilatada, y 7 pacientes habían recibido quimioterapia previamente.

Tabla 4. Características basales de la cohorte

| | Cohorte completa | Evento primario - | Evento primario + | p-value |
|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| N | 89 | 71 | 18 | |
| Edad (años) | 59 [49-69] | 57 [48-65] | 66 [55-77] | 0.06 |
| Sexo femenino, n (%) | 37 (42%) | 29 (41%) | 8 (44%) | 0.8 |
| Índice de masa corporal | 27.9 [24.7-32.1] | 28.2 [24.8-32.2] | 26.7 [24.5-29.9] | 0.6 |
| Superficie corporal (m ²) | 1.87 [1.74-2.01] | 1.89 [1.75-2.01] | 1.82 [1.70-1.88] | 0.1 |
| Presión arterial sistólica (mmHg) | 124 [114-137] | 123 [112-137] | 130 [122-142] | 0.2 |
| Presión arterial diastólica (mmHg) | 71 [64-80] | 70 [63-78] | 79 [72-84] | 0.05 |
| Frecuencia cardiaca | 71 [60-80] | 70 [60-78] | 81 [72-95] | 0.1 |
| Datos clínicos | | | | |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 29 (32%) | 19 (27%) | 10 (53%) | 0.02* |
| Dislipemia, n (%) | 37 (41%) | 25 (35%) | 12 (63%) | 0.01* |
| Hipertensión arterial, n (%) | 48 (53%) | 34 (48%) | 14 (74%) | 0.06 |
| Tabaquismo, n (%) | 41 (46%) | 35 (49%) | 6 (32%) | 0.2 |
| Antecedentes enolismo, n (%) | 14 (16%) | 10 (14%) | 4 (23%) | 0.2 |
| Antecedentes de QT, n (%) | 7 (8%) | 5 (7.0%) | 2 (11%) | 0.6 |
| Antecedentes familiares de MCD, n (%) | 19 (21%) | 15 (21%) | 4 (22%) | >0.9 |
| Clase funcional NYHA, n (%) | | | | 0.4 |
| I | 36 (42%) | 28 (40%) | 8 (50%) | |
| II | 42 (49%) | 34 (49%) | 8 (50%) | |
| III or IV | 8 (9.3%) | 8 (11%) | 0 (0%) | |
| Ingreso previo por IC, n (%) | 43 (49%) | 33 (46%) | 10 (63%) | 0.2 |
| Tratamiento farmacológico | | | | |
| Betabloqueantes, n (%) | 84 (94%) | 67 (94%) | 17 (94%) | >0.9 |
| IECAS/ARA II, n (%) | 63 (71%) | 50 (70%) | 13 (72%) | 0.9 |
| ARNI, n (%) | 19 (22%) | 16 (23%) | 3 (18%) | >0.9 |
| Antialdosterónicos, n (%) | 57 (64%) | 47 (66%) | 10 (56%) | 0.4 |
| Ivabradina, n (%) | 14 (16%) | 11 (16%) | 3 (17%) | >0.9 |
| Diuréticos, n (%) | 40 (45%) | 29 (41%) | 11 (61%) | 0.12 |
| Aspirina, n (%) | 23 (26%) | 16 (23%) | 7 (41%) | 0.13 |
| Clopidogrel, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Anticoagulación oral, n (%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |

Los valores muestran la mediana [25%-75%]; *: p<0.05. QT: quimioterapia, MCD: Miocardiopatía Dilatada, NYHA: New York Heart Association, IC: Insuficiencia Cardiaca

5.2 Prevalencia de ictus, infarto cerebral silente y trombosis intraventricular

Un total de 18 pacientes (20% del total de la cohorte) alcanzaron el evento primario, 9 pacientes habiendo sufrido un infarto cerebral o un accidente isquémico transitorio, correspondientes a la cohorte adicional, y 9 pacientes (11% del total de la cohorte inicial) fueron diagnosticados de infarto cerebral silente en la RM cerebral (**Figura 22**). Dos de estos pacientes presentaron tres lesiones cerebrales silentes en la RM, un paciente dos lesiones, y seis pacientes una única lesión isquémica silente.

El 55% de los infartos silentes encontrados se localizaron en el cerebelo, 3 de los eventos presentaron localización cortical, y uno de los pacientes presentó una lesión de localización corticosubcortical. No se identificó trombo intraventricular en el ecocardiograma ni en la RM cardiaca de ninguno de los pacientes de la cohorte.

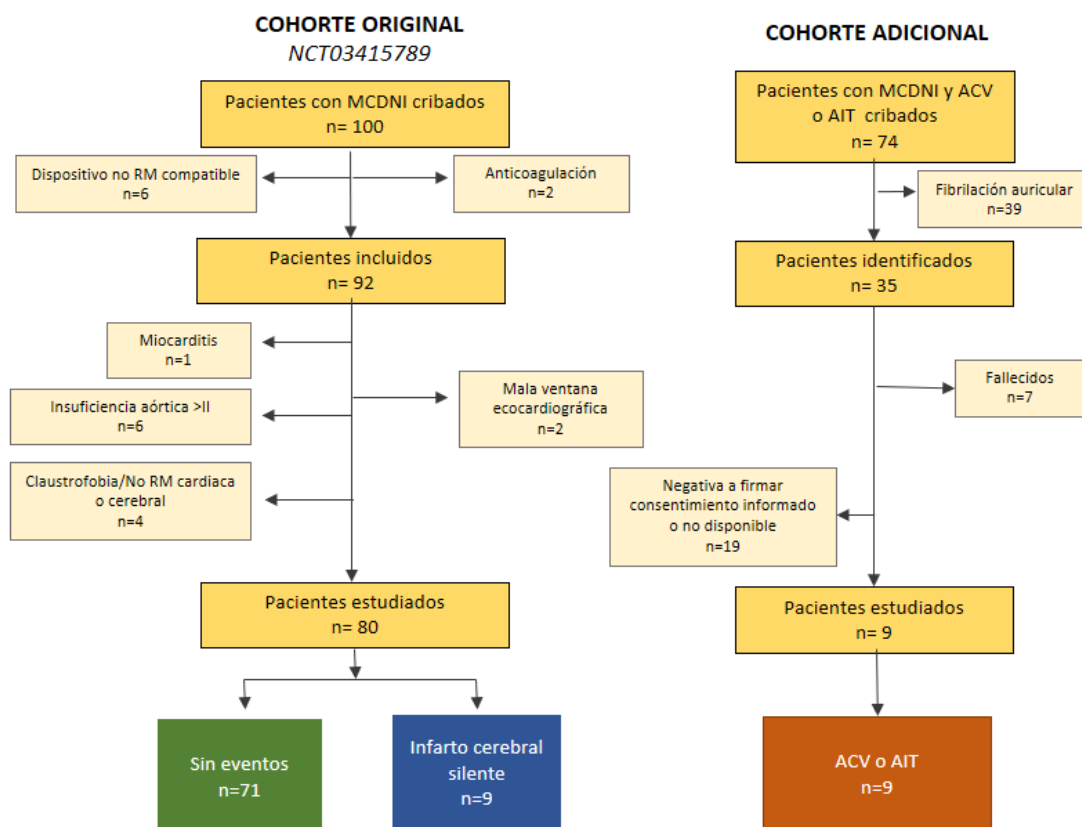


Figura 22. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos y los eventos primarios del estudio. MCDNI: Miocardiopatía dilatada no isquémica, ACV: Accidente cerebrovascular, AIT: Accidente isquémico transitorio, RM: Resonancia magnética.

5.3 Características clínicas y demográficas de los pacientes con eventos cerebrales

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un evento primario y los que no lo presentaron en cuanto a sexo, edad, clase funcional o ingresos previos por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los pacientes con un evento primario presentaban con más frecuencia diabetes mellitus y dislipemia (53 vs. 27%, 63 vs. 35%, respectivamente; $p < 0.05$, **Tabla 4**) entre sus comorbilidades, y tenían cifras de creatinina ligeramente más elevadas (1.2 [0.88-1.42] vs 0.87 [0.77-1.08] mg/dL, $p = 0.01$, **Tabla 5**).

No hubo diferencias en los dos grupos en cuanto al tratamiento farmacológico que recibían, incluidos los fármacos con beneficio pronóstico en IC como los betabloqueantes, IECAS/ARA II o ARNI, o antagonistas de la aldosterona.

Tabla 5. Resultados analíticos y características electrocardiográficas de la cohorte

| | Cohorte completa | Evento primario - | Evento primario + | Valor p |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Resultados analíticos | | | | |
| Hemoglobina (g/dl) | 14.1 [13.1-15.6] | 14.1 [13.2-16.0] | 14.0 [12.8-15.0] | 0.5 |
| Plaquetas ($\times 10^9/L$) | 217 [183 - 256] | 217 [184 - 254] | 216 [180 - 258] | >0.9 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.91 [0.80 - 1.14] | 0.87 [0.77-1.08] | 1.20 [0.88-1.42] | 0.01* |
| NT-proBNP (pg/ml) | 419 [199-1,013] | 374 [197-878] | 1,017 [385-1,657] | 0.1 |
| Características electrocardiográficas | | | | |
| Bloqueo de rama izquierda, n (%) | 41 (48%) | 34 (50%) | 7 (41%) | 0.5 |
| Duración del QRS (ms) | 120 [100-160] | 125 [100-160] | 120 [100-159] | 0.9 |

Los valores analíticos y la duración del QRS muestran la mediana [25%-75%]; *: $p < 0.05$.

5.4 Caracterización mediante pruebas de imagen de los pacientes con eventos cerebrales

Los parámetros ecocardiográficos y de RM se muestran en la **Tablas 6 y 7**. Los parámetros de función diastólica como velocidad de las ondas E y A, relación E/A y tiempo de desaceleración, fueron similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en el índice de propagación de la onda E (1.1 vs 1.29, $p = 0.067$), en el *strain* longitudinal

global ni en el *strain* apical. El tamaño de la aurícula izquierda fue similar en ambos grupos (diámetro AI = 4.07 [3.57-4.49] cm vs 3.99 [3.56-4.59] cm).

Tabla 6. Datos de ecocardiografía transtorácica de la cohorte

| | Cohorte Completa | Evento primario - | Evento primario + | Valor p |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|
| Volumen telediastólico del VI (mL/m ²) | 69 [58-88] | 69 [58-85] | 71[58-103] | 0.4 |
| Volumen telesistólico del VI (mL/m ²) | 46 [33-61] | 43 [33-59] | 51 [32-68] | 0.4 |
| Volumen sistólico VI (B mode) (mL/m ²) | 25 [19-31] | 25 [19-30] | 27 [19-34] | 0.8 |
| Fracción de eyección del VI (%) | 37 [28-44] | 37 [28-44] | 36 [27-44] | 0.8 |
| Índice de esfericidad (nd) | 0.65 [0.62-0.70] | 0.66 [0.63-0.70] | 0.65 [0.58-0.74] | 0.8 |
| Velocidad onda E (cm/s) | 0.59 [0.48-0.73] | 0.59 [0.48-0.73] | 0.54 [0.50-0.70] | 0.8 |
| Velocidad onda A (cm/s) | 0.71 [0.57-0.83] | 0.72 [0.60-0.83] | 0.62 [0.56-0.84] | 0.4 |
| Relación E/A | 0.82 [0.64-1.05] | 0.83 [0.64-1.03] | 0.80 [0.60-1.26] | 0.7 |
| Relación E/e' | 12.0 [8.7-14.9] | 11.8 [8.7-14.8] | 12.5 [10.4-14.7] | 0.5 |
| Índice de propagación de la onda E | 1.14 [0.86-1.39] | 1.10 [0.82-1.36] | 1.27 [1.13-1.48] | 0.1 |
| Grado IM, n (%) | | | | 0.7 |
| 0 | 29 (32%) | 24 (34%) | 5 (26%) | |
| I | 43 (48%) | 32 (45%) | 11 (58%) | |
| II | 15 (17%) | 12 (17%) | 3 (16%) | |
| III | 3 (3.3%) | 3 (4.2%) | 0 (0%) | |
| <i>Strain</i> Longitudinal Global (%) | -10.1 [-10.3-(-)9.7] | -10.1 [-10.3-(-)9.7] | -10.1 [-10.3-(-)9.9] | 0.8 |
| <i>Strain</i> Longitudinal Apical (%) | -10.8 [-13.8-(-)10.1] | -10.8 [-13.8-(-)10.1] | -10.8 [-13.8-(-)10.8] | 0.9 |
| Diámetro AI (cm) | 4.1 [3.6-4.5] | 4.1 [3.6-4.5] | 4.0 [3.6-4.6] | >0.9 |

Los valores muestran la mediana [25%-75%]; n (%). *: p<0.05. VI: Ventrículo izquierdo. IM: Insuficiencia mitral. AI: Aurícula izquierda.

La fracción de eyección media cuantificada por RM fue del 34% y fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias en ninguno de los parámetros de geometría ventricular (diámetro y volumen telediastólico y telesistólico, índice de esfericidad) ni en el volumen sistólico entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de fibrosis focal detectada en las secuencias de realce tardío de RM entre ambos grupos.

Tabla 7. Datos de resonancia magnética cardiaca de la cohorte

| | Cohorte Completa | Evento primario - | Evento primario + | Valor p |
|--|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------|
| Volumen telediastólico del VI (mL/m ²) | 122 [108-149] | 122 [106-149] | 123 [114-147] | 0.6 |
| Volumen telesistólico del VI (mL/m ²) | 80 [63-108] | 80 [63-108] | 81 [67-99] | 0.8 |
| Volumen sistólico del VI (mL/m ²) | 43 [34-48] | 42 [35-48] | 50 [39-52] | 0.13 |
| Fracción de eyección del VI (%) | 34 [25-41] | 34 [25-41] | 36 [25-43] | >0.9 |
| Masa VI (g/m ²) | 65 [56-77] | 63 [55-74] | 73 [62-83] | 0.3 |
| Masa necrótica del VI (%) | 2.9 [1.1-5.4] | 2.8 [1.1-5.2] | 10.1 [4.2-14.3] | 0.13 |

Los valores muestran la mediana [25%-75%]. *: p<0.05. VI: Ventrículo izquierdo

5.5 Caracterización del flujo intraventricular en los pacientes con eventos cerebrales

El tiempo de residencia medio de la cohorte estudiada fue de 1.95 ciclos [1.54-2.77]. Los pacientes con un evento primario presentaron un tiempo de residencia más elevado que los que no lo tuvieron (2.79 ciclos [2.31-3.52] vs 1.85 ciclos [1.52 -2.48], p=0.001). Se muestra un ejemplo en la **Figura 23**. Además, las regiones con tiempos de residencia altos fueron de mayor tamaño en los pacientes con ictus o ICS en la RM cerebral. El tiempo de estasis (T_s) de las regiones con $T_R > 2$ ciclos y con $T_R > 6$ ciclos fue significativamente superior en los pacientes que presentaron un evento primario. Los parámetros obtenidos del análisis del flujo intraventricular se muestran en la **Tabla 8**.

Los pacientes con un evento primario también mostraron vórtices en el VI más débiles y de menor tamaño que los que se midieron en los pacientes libres de eventos. Así, la circulación del vórtice fue de 70 cm²/s [58-114] en los pacientes con un ictus o un infarto cerebral silente vs 95 cm²/s [70-132] en los pacientes sin eventos, p=0.03, y su área respecto al tamaño del VI fue del 9% [7-10] en los pacientes con un evento primario vs 11% [8-14] en aquellos sin evento cerebral, con p=0.02.

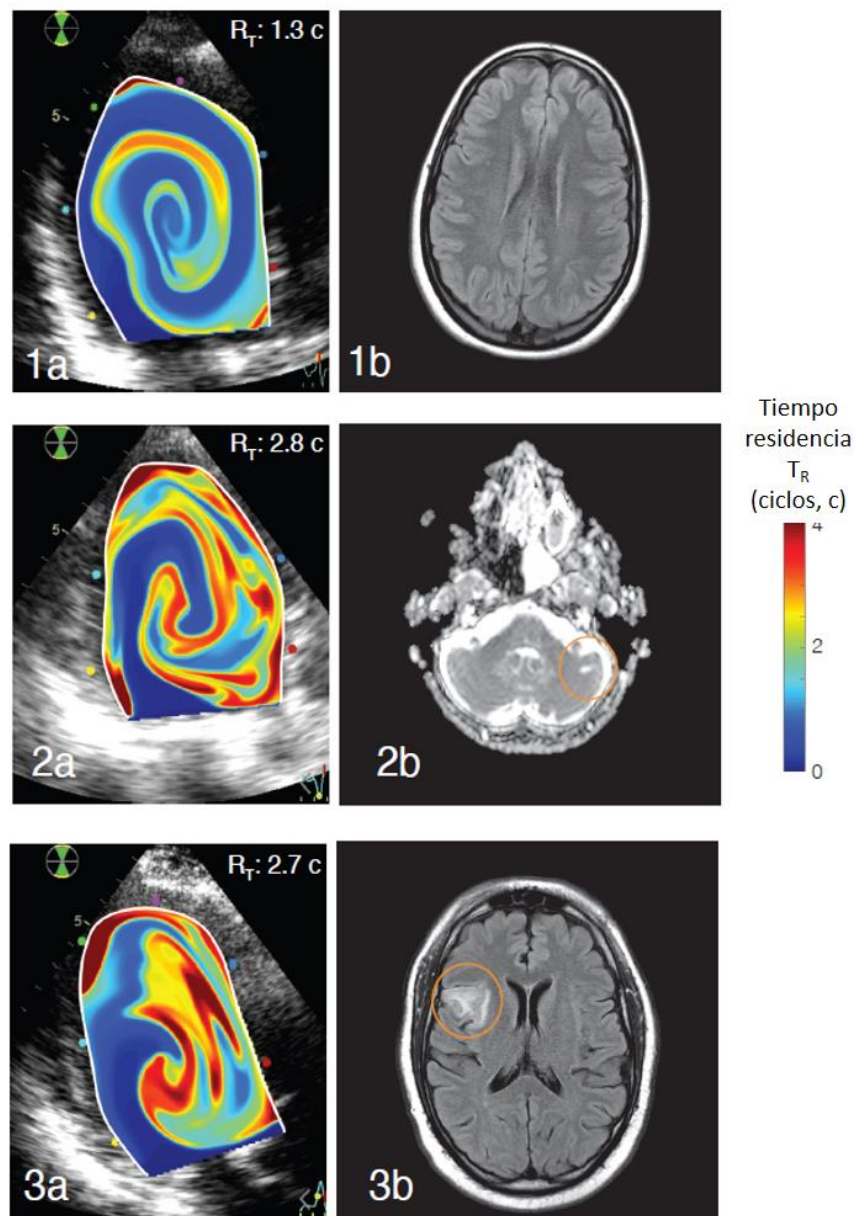


Figura 23. Ejemplos de mapas de tiempo de residencia y RM cerebral. Panel 1 (a-b): Distribución del T_R en el VI y RM cerebral de un paciente con MCDNI sin eventos. Paneles 2 y 3 (a-b): Distribución del T_R en el VI y RM cerebral de dos pacientes con MCDNI con un ISC (panel 2) y con un ictus (panel 3).

El tiempo de residencia mostró buena asociación con el evento primario con un área bajo de la curva de 0.75, IC 95% = [0.60-0.89], OR= 2.83 por cada ciclo cardiaco, 95% CI= 1.50 – 5.34, $p= 0.001$ (Tabla 9, Figura 24). Cuando evaluamos la correlación del tiempo de residencia únicamente con los eventos clínicos (ictus o accidente isquémico

transitorio), el área bajo la curva aumentó hasta 0.92 (0.85-1.00), OR = 7.2, IC 95% = 2.3 – 22.3, $p < 0.001$.

Tabla 8. Análisis del flujo intraventricular

| | Cohorte Completa | Evento primario - | Evento primario + | Valor p |
|--|------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Parámetros de estasis | | | | |
| Tiempo residencia (ciclos) | 1.95 [1.54-2.77] | 1.85 [1.52-2.48] | 2.79 [2.31-3.52] | 0.001* |
| Tamaño regiones $T_R > 2$ ciclos (%) | 37 [27-56] | 36 [24-50] | 56 [35-62] | 0.009* |
| T_s regiones $T_R > 2$ ciclos (s) | 0.49 [0.37-0.69] | 0.47 [0.36-0.63] | 0.77 [0.49-1.57] | <0.001* |
| Tamaño regiones con $T_R > 6$ ciclos (%) | 4 [2-12] | 4 [1-9] | 13 [3-0.20] | 0.007* |
| T_s regiones $T_R > 6$ ciclos (s) | 0.53 [0.34-0.88] | 0.44 [0.32-0.66] | 1.18 [0.63-2.28] | <0.001* |
| Propiedades de los vórtices | | | | |
| Área del vórtice (%) | 10 [8-13] | 11 [8-14] | 9 [7-10] | 0.02* |
| Circulación media del vórtice (cm ² /s) | 95 [68-124] | 95 [70-132] | 70 [58- 114] | 0.03* |

Los valores muestran la mediana [25%-75%]; n (%). *: $p < 0.05$. T_R : Tiempo de residencia. T_s : Tiempo de estasis

El tiempo de residencia se asoció de forma estadísticamente significativa al evento primario en los modelos bivariantes ajustado a otros factores de riesgo como la diabetes mellitus, la dislipemia, la hipertensión arterial o los niveles de creatinina sérica (OR en el rango de 2.51 a 2.74, todos $p < 0.01$). El aumento de riesgo asociado a estos factores de riesgo clínicos no estuvo mediado por un aumento del tiempo de residencia ($p > 0.8$ para todos los efectos de mediación). Un tiempo de residencia medio > 2.21 ciclos mostró una sensibilidad de 0.83 (0.55-1.0) y una especificidad de 0.73 (0.61-0.95), un valor predictivo positivo de 0.44 (0.34 - 0.8), y un valor predictivo negativo de 0.94 (0.88-1.0) de presentar eventos isquémicos cerebrales clínicos o silentes en nuestra cohorte (**Tabla 9**).

La asociación del tiempo de residencia con el evento primario fue mayor que los parámetros convencionales de imagen como la FEVI, que mostró un área bajo la curva 0.5 (0.34-0.66), ver **Figura 24**. Igualmente, parámetros de deformación miocárdica como el *strain* global, con un AUC: 0.54 (0.45-0.63), y el *strain* apical, AUC: 0.55 (0.43-0.64), $p > 0.05$, y nuevos parámetros ecocardiográficos de estasis como el índice de propagación

de la onda E (AUC de 0.64 (0.51-0.79), $p=0.05$) tuvieron un peor rendimiento diagnóstico en la determinación del evento primario del estudio.

Tabla 9. Puntos de corte y rendimiento diagnóstico de las distintas variables ecocardiográficas

| Parámetro | AUC | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN |
|---------------------------------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Tiempo de residencia (ciclos) | 0.75 (0.60-0.89) | 2.21 | 0.83 (0.55-1.0) | 0.73 (0.61-0.95) | 0.44 (0.34-0.80) | 0.9 (0.88-1) |
| T_s regiones T_R > 2 ciclos (s) | 0.77 (0.65-0.89) | 0.64 | 0.7 (0.44-1) | 0.83 (0.35-0.99) | 0.52 (0.28-0.92) | 0.92 (0.87-1) |
| Tamaño regiones T_R > 2 ciclos (%) | 0.67 (0.53-0.82) | 0.51 | 0.72 (0.44-0.94) | 0.76 (0.44-0.9) | 0.41 (0.27-0.61) | 0.91 (0.85-0.98) |
| T_s regiones T_R > 6 ciclos (s) | 0.81 (0.68-0.93) | 0.67 | 0.8 (0.47-1) | 0.81 (0.45-1) | 0.53 (0.33-1) | 0.93 (0.87-1) |
| Tamaño regiones T_R > 6 ciclos (%) | 0.72 (0.56-0.89) | 0.088 | 0.67 (0.4-0.93) | 0.87 (0.6-0.96) | 0.58 (0.38-0.83) | 0.9 (0.84-0.97) |
| Fracción de eyección (%) | 0.5 (0.34-0.66) | 25.92 | 0.5 (0.11-1) | 0.81 (0.12-1.0) | 0.31 (0.21-1) | 0.85 (0.80-1.0) |
| <i>Strain</i> longitudinal global (%) | 0.54 (0.45-0.63) | -10.16 | 0.67 (0-1) | 0.41 (0-1) | 0.21 (0.20-0.29) | 0.8 (0.79-0.9) |
| <i>Strain</i> longitudinal apical (%) | 0.55 (0.43-0.64) | -10.45 | 0.78 (0.22-1) | 0.39 (0.14-0.89) | 0.25 (0.20-0.36) | 0.88 (0.80-0.99) |
| Índice de propagación onda E | 0.64 (0.51-0.79) | 1.128 | 0.75 (0.18-1) | 0.6 (0.29-1) | 0.33 (0.25-1) | 0.82 (0.9-1) |

T_s : Tiempo de estasis, T_R : Tiempo de residencia. VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, AUC: Área bajo la curva

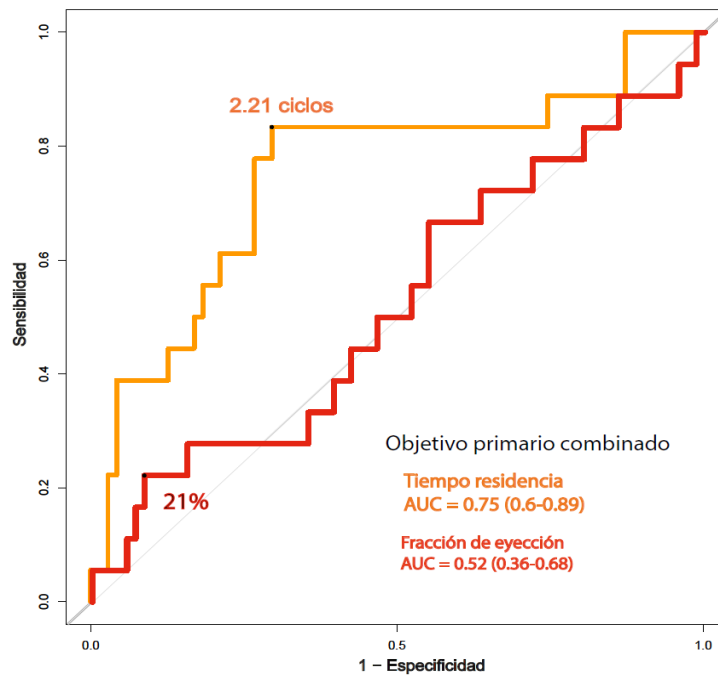


Figura 24. Curvas ROC del tiempo de residencia y la fracción de eyección para predecir el objetivo primario combinado (infarto cerebral silente, antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio y/o trombosis intraventricular).

El tiempo de residencia mostró una relación inversamente proporcional a la circulación y al tamaño de los vórtices ($R=0.60$, $p=0.03$ y $R=0.67$, $p=0.002$), de forma que en los pacientes con vórtices más pequeños y con menor energía, el tiempo de residencia medio de la sangre en el interior del VI fue mayor.

Los parámetros de estasis local, como el tamaño de las regiones con tiempos de residencia altos ($T_R > 2$ ciclos) y muy altos ($T_R > 6$ ciclos), y el tiempo de estasis dentro de ellas, también mostraron mejor rendimiento diagnóstico que los parámetros convencionales de imagen. Un T_s mayor a 0.64 s en las regiones con T_R altos, y a 0.67 s en las regiones con T_R muy altos, mostró un valor predictivo negativo de tener el evento primario de 0.92 [0.87-1.0] y 0.93 [0.87-1.0], respectivamente con AUCs por encima del 0.75 en ambos casos (**Figura 25**).

El tiempo de estasis no se asoció a ningún otro parámetro convencional de imagen estimado mediante ecocardiografía o RM.

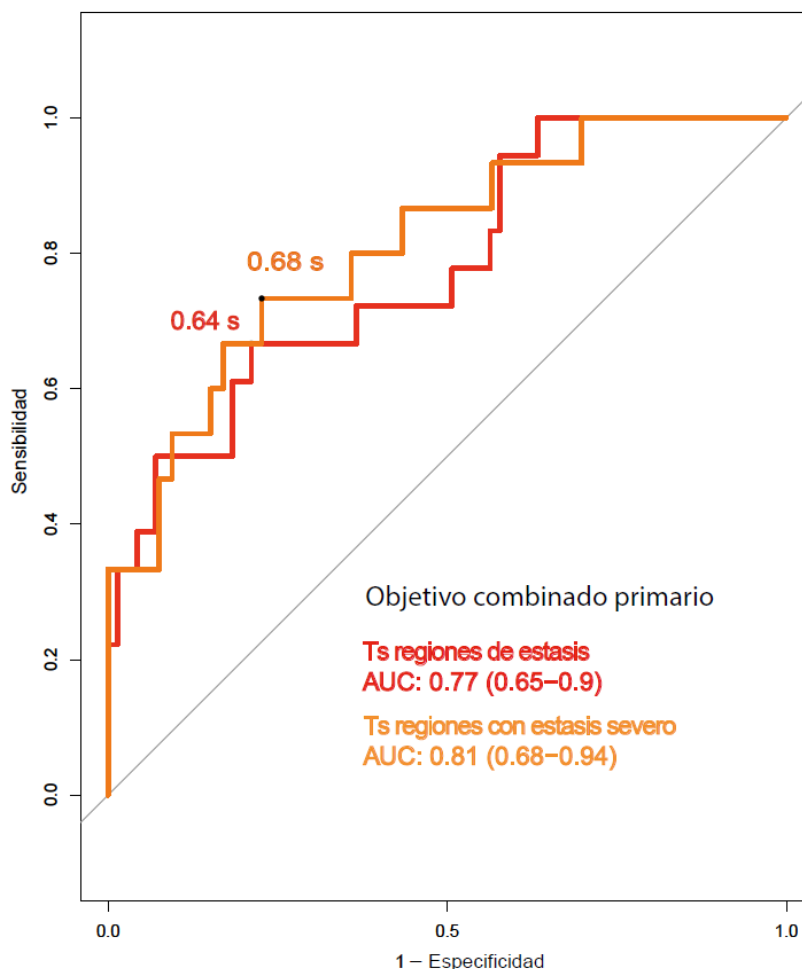


Figura 25. Curvas ROC del tiempo de estasis, T_s , en las regiones de estasis y regiones con estasis severo para predecir el evento primario combinado (infarto cerebral silente, antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio y/o trombosis intraventricular).

5.6 Marcadores de hemostasia

Ninguno de los parámetros de hemostasia analizados en la cohorte inicial fue predictor del evento primario (**Tabla 10**). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en parámetros implicados en la hemostasia primaria como el FvW y la metaloproteasa ADAMTS13, ni en los componentes del sistema de regulación de la hemostasia secundaria como las proteínas C, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, la antitrombina III o alfa 2 antiplasmina.

Los pacientes con un evento primario mostraron valores más elevados de fibrinógeno, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 10. Parámetros de hemostasia de la cohorte inicial

| | Cohorte inicial | Evento primario - | Evento primario + | Valor p |
|---|-----------------|----------------------|----------------------|---------|
| Actividad FvW (%) | 107 [79, 142] | 103 [78, 140] | 125 [111, 146] | 0,2 |
| Antígeno FvW (%) | 182 [107, 205] | 182 [106, 205] | 188 [177, 229] | 0,27 |
| ADAMTS13 (%) | 68 [58, 84] | 68 [57, 83] | 65 [65, 84] | 0,91 |
| Fibrinógeno (ng/mL) | 389 [333, 463] | 388 [333, 443] | 500 [409, 583] | 0,06 |
| Dímero D (ng/mL) | 152 [50, 273] | 135 [48, 273] | 178 [140, 278] | 0,23 |
| Tiempo protrombina (s) | 12 [11, 12] | 12 [11, 12] | 12 [11, 12] | 0,99 |
| INR | 1 [1, 1] | 1 [1, 1] | 1 [1, 1] | 0,88 |
| Tiempo de tromboplastina parcial activada (s) | 30 [28, 32] | 30 [28, 32] | 29 [27, 31] | 0,35 |
| Proteína C (%) | 113 [105, 128] | 112 [106, 127] | 125 [100, 138] | 0,57 |
| Antitrombina III (%) | 99 [90, 107] | 98 [88, 105] | 104 [98, 114] | 0,07 |
| Alfa 2 antiplasmina (%) | 104 [96, 110] | 104 [96, 108] | 116 [98, 120] | 0,13 |
| PAI-1 (%) | 31 [21, 52] | 32 [21, 50] | 27 [22, 61] | 0,94 |
| Plasminógeno (%) | 97 [84, 110] | 97 [84, 106] | 112 [90, 118] | 0,29 |
| Proteína S libre (%) | 95 [83, 104] | 95 [84, 105] | 89 [79, 100] | 0,44 |

Los valores muestran la mediana [25%-75%]; *: $p < 0.05$. FvW: Factor von Willebrand, s: segundos, PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

5.7 Evaluación neuropsiquiátrica.

Los pacientes con antecedentes de ictus o AIT, o con un infarto cerebral silente presentaron peor puntuación en la prueba de evaluación cognitiva Minimental (27 puntos vs 30 puntos, $p = 0.006$). No hubo diferencias en la prueba de Beck de evaluación de depresión, **Tabla 11**.

Tabla 11. Evaluación neuropsiquiátrica de la cohorte

| | Cohorte completa | Evento primario - | Evento primario + | Valor p |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------|
| Test de depression de Beck | 3.00 [0.00-7.50] | 2.50 [0.00-8.75] | 4.00 [0.00-6.00] | >0.9 |
| Mini-Mental State Examination | 30 [28-30] | 30 [29-30] | 27 [26-29] | 0.006* |

Los valores muestran la mediana [25%-75%]; *: $p < 0.05$.

6 DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral constituye el primer estudio en demostrar que los eventos isquémicos cerebrales cardioembólicos, clínicos o silentes, en pacientes con MCDNI están relacionados con parámetros de estasis sanguínea ventricular obtenidos a partir de técnicas de imagen utilizadas en la práctica clínica habitual. Mediante el procesado de imágenes de ecocardiografía 2D Doppler color en una amplia cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica se ha podido establecer la relación entre índices de estasis cuantificables y la prevalencia de eventos isquémicos cerebrales. Esto sugiere un gran potencial clínico para esta técnica.

Algunos factores de riesgo clásicos de trombosis intraventricular como la fracción de eyección no mostraron relación con los eventos en nuestra cohorte. Sin embargo, métricas de estasis como el tiempo de residencia medio de la sangre en el interior del ventrículo izquierdo, mostraron una mayor precisión para discriminar entre los pacientes que habían presentado un ictus o mostraban infartos cerebrales silentes en la RM cerebral y los que no. Sin embargo, aunque el desempeño de estas métricas debe ser corroborado en una cohorte mayor de pacientes, nuestros resultados sugieren que el análisis de la estasis intracardiaca en una herramienta puede tener un gran potencial para guiar la anticoagulación en la prevención primaria de eventos tromboembólicos de forma personalizada en esta población de pacientes.

En esta sección discutiremos la prevalencia del infarto cerebral silente y la trombosis intraventricular halladas en nuestra cohorte, así como la capacidad de identificar los eventos primarios y secundarios de los distintos parámetros clínicos, analíticos y de imagen, haciendo especial mención a aquéllos obtenidos mediante el análisis del flujo intracardiaco.

6.1 Prevalencia del infarto cerebral silente y trombosis intracavitaria en los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica.

6.1.1 Prevalencia del infarto cerebral silente

La prevalencia de infarto cerebral silente que encontramos en la cohorte inicial de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica fue del 11%, muy inferior a la reportada en estudios previos, que oscilaban entre el 20 y el 34%,^{2, 153, 154} si bien las poblaciones de los diferentes estudios no son del todo comparables. En uno de los primeros estudios no se excluyeron a los pacientes con fibrilación auricular, que constituyeron un 20% de la muestra.¹⁵³ En otro se incluyeron pacientes con fracción de eyección más baja, siendo la FEVI media del 24% en pacientes con ICS,²⁶⁹ lo que clásicamente se ha asociado a mayor riesgo de trombosis intraventricular y eventos embólicos.^{54, 279} En otro de los principales estudios, se incluyeron pacientes con MCD de causa isquémica y no isquémica, con fracción de eyección menor al 20% que eran candidatos a trasplante cardíaco,¹⁵⁴ por lo que la elevada prevalencia de infarto cerebral silente puede explicarse por una mayor severidad de la enfermedad cardíaca. Los pacientes con miocardiopatía dilatada isquémica presentan un riesgo hasta cinco veces mayor de presentar un ictus que los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica a pesar de presentar una fracción de eyección similar, riesgo que aumenta al deprimirse la misma.²⁷⁹ Además, en este estudio un cuarto de los pacientes se encontraba bajo tratamiento anticoagulante, a pesar de haber excluido a los pacientes con FA o antecedentes de ictus, por lo que eran pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, lo que puede sesgar los resultados.

Puesto que la probabilidad de daño cerebral aumenta con la duración de la enfermedad, otra explicación plausible de la baja prevalencia de ICS en nuestro trabajo es que un porcentaje elevado de pacientes se incluyeron inmediatamente después al diagnóstico de miocardiopatía dilatada, lo que podría implicar una corta duración de la enfermedad y una menor exposición en pacientes-año.

6.1.2 Prevalencia de la trombosis intraventricular

No hubo casos de trombosis intraventricular en nuestra cohorte a pesar de haber utilizado para su diagnóstico la RM cardíaca con secuencias de realce precoz, considerada

el *gold standard*, presentando una sensibilidad superior a la de la ecocardiografía.²⁸⁰⁻²⁸² Se estima que mediante ecocardiografía hasta un 46% de las pruebas pueden ser no concluyentes para el diagnóstico de trombo,²⁸³ incluso a pesar de utilizar contraste ecocardiográfico.²⁸⁴ Esto es especialmente frecuente en pacientes con mala ventana ecocardiográfica o con un gran remodelado ventricular.

La incidencia reportada de trombosis mural en los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica en los estudios clásicos oscilaba entre el 11-44%,^{36, 155-157} siendo la incidencia más elevada la reportada en estudios de necropsias.³⁶ Trabajos más recientes y con mayor número de pacientes, como el estudio WATCH,³⁵ mostraron que la prevalencia de trombosis ventricular en los pacientes con miocardiopatía dilatada no es tan elevada, con cifras cercanas al 2%, que relacionaron con una mejoría de las técnicas ecocardiográficas empleadas, lo que disminuye los artefactos de campo cercano. Además, hay que recordar que los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica tienen menor riesgo de trombosis intraventricular que los pacientes con miocardiopatía dilatada de origen isquémico.²⁷⁹

Nuestro hallazgo no modifica la hipótesis principal de este trabajo de que el origen del infarto cerebral silente sea un trombo formando a nivel ventricular. En las regiones con estasis sanguínea se puede activar la cascada de la coagulación sin que se visualicen trombos murales macroscópicos, ya sea porque los trombos son muy pequeños o porque el material trombótico emboliza antes de que al paciente se le haya realizado la prueba de imagen. De hecho, se han descrito placas murales endocárdicas en las autopsias del 25% de los pacientes con MCD, que provenían probablemente de trombos organizados.³⁶

En pacientes con historia de infarto de miocardio e ictus isquémico de origen indeterminado, en los que se presume una etiología cardioembólica, sólo se halló trombo mural en menos de un tercio de los pacientes a pesar de emplear RM como método de diagnóstico.⁵⁵ En un estudio de la incidencia de microembolias cerebrales diagnosticadas mediante el hallazgo de HITS por Doppler transcraneal en pacientes con infarto, en el 80% de los pacientes con microembolias cerebrales no existía evidencia de trombosis mural.¹¹⁶ Tampoco se encontraron trombos intracavitarios en un modelo porcino de infarto anterior de miocardio desarrollado por nuestro grupo a pesar de la alta incidencia de HITS detectada.¹⁷⁶ Así mismo, en el ensayo clínico prospectivo ISBITAMI, diseñado para evaluar la incidencia de eventos tromboembólicos durante los seis meses posteriores a un infarto de miocardio, sólo en el 40% de los pacientes que tuvieron infartos cerebrales silentes agudos o subagudos en la RM, y solo en uno de los tres pacientes que tuvieron

un ictus durante el seguimiento, se evidenció la coexistencia de trombosis intraventricular.²⁵⁰ Por todo ello, aunque no se visualicen trombos macroscópicos, las alteraciones regionales del flujo y la estasis sanguínea asociadas a la miocardiopatía dilatada pueden conducir a la adhesión de eritrocitos y plaquetas que inicien la cascada de la coagulación, formando pequeños agregados que pueden embolizar distalmente.

6.2 Predictores de riesgo de eventos isquémicos cerebrales.

6.2.1 Rendimiento de variables clínicas y demográficas para identificar ictus e infarto cerebral silente en pacientes con MCDNI.

VARIABLES demográficas, como el sexo masculino o la edad avanzada, que en estudios previos se han asociado a mayor incidencia de eventos tromboembólicos, no se relacionaron con la presencia de ICS o ictus en nuestra cohorte. Tampoco lo hicieron variables clínicas y analíticas como la clase funcional de la NYHA o los niveles plasmáticos de NT-proBNP. El haber presentado descompensaciones de insuficiencia cardiaca, que es un factor de riesgo reconocido de ictus cardioembólico porque se asocia a un estado protrombótico,⁴⁶ tampoco se asoció a eventos isquémicos cerebrales en nuestra cohorte.

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus o la dislipemia presentaron con mayor frecuencia un evento isquémico cerebral. Aunque la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular es más frecuente en los ictus de origen aterotrombótico (causados por la oclusión aterosclerótica de las arterias cerebrales o carotídeas) o en los ictus lacunares, en los que se produce la oclusión de pequeñas ramas perforantes de la circulación cerebral, que en los de origen cardioembólico, la asociación entre factores de riesgo cardiovascular e ICS ha sido ampliamente descrita en la literatura. La diabetes mellitus es un factor de riesgo reconocido de ictus; estos pacientes tienen un incremento del riesgo de ictus isquémico de 1,8 a 6 veces con respecto a la población general.²⁸⁵ Los pacientes diabéticos tienen un riesgo mayor de aterosclerosis de los vasos extra e intracraneales. Otros factores asociados a la diabetes, como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia provocan cambios ateroscleróticos en los vasos, independientemente de la glucemia, siendo especialmente relevante en la circulación de pequeño vaso, lo que aumenta el ictus e infarto cerebral silente.²⁸⁶

Pero además de aumentar el riesgo ictus por aterosclerosis acelerada en la circulación cerebral, la diabetes mellitus se asocia a un estado de hipercoagulabilidad sanguínea. El endotelio vascular está alterado en los pacientes diabéticos, lo que favorece la activación plaquetaria y de factores de la coagulación. La protrombina activada y los complejos trombina-antitrombina están incrementados en los pacientes diabéticos, así como otros factores plasmáticos de la coagulación, como el fibrinógeno, los factores VII, VIII, XI, XII y el FvW; mientras que algunos componentes del sistema fibrinolítico están disminuidos.²⁸⁷ La diabetes mellitus provoca disfunción endotelial e inflamación,²⁸⁸

siendo ambos dos de las causas fisiopatológicas fundamentales del aumento del riesgo tromboembólico. De hecho, es un factor de riesgo de ictus en los pacientes con fibrilación auricular incluido en la escala CHA₂DS₂VA, y se asocia a un incremento del riesgo de ictus de 1.7 veces con respecto a la población general.²⁸⁹ Por tanto, aunque no podemos determinar con certeza la etiología de los infartos cerebrales silentes tal y como se reconoce en la limitaciones del estudio, la asociación observada con la diabetes mellitus no implica, necesariamente, que no fueran de origen cardioembólico.

También se ha encontrado asociación, aunque menos robusta y reproducible, entre los ICS y otros factores de riesgo clásicos como el tabaquismo o la dislipemia, así como con la insuficiencia renal.¹¹⁰ Como en la mayoría de los estudios estos factores de riesgo coexisten, es difícil determinar la influencia particular que cada uno de ellos tienen en los eventos isquémicos. Cabe destacar que el poder predictivo de las métricas de estasis es independiente de la presencia de estos factores de riesgo cardiovascular, como se ha demostrado en los modelos bivariantes.

6.2.2 Rendimiento de parámetros de imagen para identificar ictus e infarto cerebral silente en pacientes con MCDNI.

- *Fracción de eyección y parámetros de deformación miocárdica (Strain)*

La asociación entre ictus y fracción de eyección reducida ha sido evaluada ampliamente en la literatura en pacientes con miocardiopatía dilatada de causa isquémica y no isquémica. Como se mencionó en la introducción, varios estudios han mostrado que la presencia de disfunción ventricular, incluso cuando es ligera, es un factor de riesgo de ictus embólico.^{54, 279} Sin embargo, en otros grandes estudios poblacionales no hubo relación entre la fracción de eyección y la incidencia de ictus,⁵⁷ lo cual sugiere que en la trombosis intracavitaria influyen más factores. La fracción de eyección es un método de cuantificación sencillo y reproducible de la función sistólica ventricular, y es fundamental para establecer el diagnóstico y el pronóstico de muchas cardiopatías. Sin embargo, a pesar de su innegable utilidad, es un parámetro inespecífico que no permite identificar el daño miocárdico en etapas precoces, ni aporta información sobre las características del flujo intraventricular que permita definir con fiabilidad qué pacientes tienen estasis

sanguínea y, consecuentemente, son más proclives a tener complicaciones tromboembólicas.

Clásicamente, en los pacientes con infarto de miocardio, que ha sido la población más estudiada, la aparición precoz de un trombo intraventricular se asociaba a pacientes con infartos grandes, disfunción ventricular más severa, enfermedad coronaria más extensa, y con imposibilidad de revascularización de la arteria responsable.²⁹⁰ Sin embargo, en estudios previos realizados por nuestro grupo en pacientes con IAM,^{177, 250} y en un modelo porcino de infarto,¹⁷⁶ la fracción de eyección también mostró una capacidad predictora de eventos tromboembólicos subóptima. En nuestra cohorte de pacientes con MCDNI, la capacidad de la FEVI de predecir eventos también fue limitada, con un AUC de 0.5 (0.34-0.66).

La aquinesia apical se ha asociado a trombosis intracavitaria, y los pacientes con cardiopatía isquémica e infartos de localización anterior también tienen mayor riesgo de trombosis intraventricular con respecto a los de otra localización.²⁹¹ Esto es fácil de explicar dado que el ápex, al encontrarse más alejado de las válvulas aurículoventriculares, es la región del ventrículo con tiempos de residencia más prolongados, incluso en sujetos sanos.²⁴⁰ Así, cuando se asocian alteraciones segmentarias de la contracción y existe daño endocárdico cerca del ápex, la sangre puede remansarse y activarse la cascada de coagulación. Basado en este razonamiento, se han propuesto nuevos predictores de trombosis intraventricular, como el índice de motilidad regional del ápex,²⁸⁴ que aunque de utilidad en algunas poblaciones, no está validado en pacientes con miocardiopatía dilatada de causa no isquémica, donde las alteraciones de la contracción segmentaria suelen ser globales. Por lo tanto, su implementación en la práctica clínica es escasa.

Los parámetros de deformación miocárdica tampoco han mostrado buena capacidad predictora del evento primario en nuestro estudio. La ecocardiografía *Speckle Tracking* ha surgido como una novedosa técnica de imagen para evaluar la deformación miocárdica como un marcador subrogado de la función sistólica.²⁹² Las alteraciones del *strain* suelen manifestarse antes de las alteraciones visuales en el movimiento regional de la pared miocárdica, por lo que aporta información más precisa en las fases iniciales de muchas cardiopatías. La valoración del *strain* miocárdico ha demostrado utilidad clínica en diferentes escenarios como en el despistaje de cardiotoxicidad por quimioterápicos, en el trasplante cardíaco, o en los síndromes coronarios agudos.

El *strain* apical se ha postulado como mejor marcador de riesgo de trombosis mural en los pacientes con infarto que el *strain* global y que otros marcadores de función cardiaca como el índice de motilidad regional,^{250, 293, 294} aunque es un parámetro poco específico. En nuestra cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica, los parámetros de deformación miocárdica no mostraron un buen rendimiento para predecir eventos isquémicos cerebrales.

- ***Función diastólica***

Los parámetros ecocardiográficos de función diastólica tampoco fueron predictores de la presencia de eventos cerebrales, a pesar de la importancia que tiene el llenado ventricular en los procesos de mezclado de la sangre dentro del ventrículo izquierdo. En estudios previos, el patrón de llenado restrictivo, caracterizado mediante ecocardiografía Doppler pulsado en los extremos de los velos de la válvula mitral combinado con Doppler tisular del anillo mitral y con el patrón de flujo en las venas pulmonares, ha sido un factor asociado a la presencia de embolias silentes en los pacientes con miocardiopatía dilatada,^{2, 269} y también en pacientes con infarto.²⁹⁵ Este hallazgo puede explicarse porque ambas fases de llenado precoz y tardío tienen relevancia en los procesos de mezclado y transporte de la sangre en el interior del ventrículo izquierdo. Así, la sangre que entra en el VI procedente de la aurícula durante la diástole interacciona con la sangre remanente de ciclos anteriores, de manera que se optimiza el tránsito de la sangre en el interior del VI.²⁵¹ De hecho, el tiempo de residencia se relaciona directamente con la capacidad de penetración hacia el ápex que tiene el vórtice diastólico, ya que éste favorece el proceso de mezclado de la sangre en sus inmediaciones.²⁴⁰ Además, el llenado restrictivo se ha asociado a disfunción sistólica de la aurícula izquierda y a estasis en el interior de la misma, lo que puede favorecer la formación de trombos a ese nivel.

Una reducción del índice de propagación de la onda E, se ha asociado a alteración del mezclado de la sangre próxima al ápex ventricular y se ha propuesto como un predictor de trombosis intraventricular en pacientes con infarto de miocardio.^{254, 296} Pese a su potencial utilidad y la simplicidad de su estimación, se desconoce cuál es el punto de corte exacto para determinar un alto riesgo de trombosis y su aplicación a otras patologías distintas al IAM no está validada. El EPI tampoco fue predictor de eventos isquémicos cerebrales en nuestra cohorte.

Aunque la influencia de la función diastólica del ventrículo en la estasis intraventricular es innegable, es probable que los parámetros ecocardiográficos usados en

la práctica clínica no sean lo suficientemente sensibles y específicos para caracterizarla y reflejar la complejidad del proceso de llenado ventricular.

6.2.3 Rendimiento del análisis del flujo intraventricular para identificar ictus e infarto cerebral silente en pacientes con MCDNI.

Los parámetros que mostraron mejor correlación con la presencia de infartos cerebrales en nuestra cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica fueron los índices de estasis intracardiaco estimados mediante ecocardiografía. Una de las causas principales que incrementan el riesgo de tener complicaciones tromboembólicas en los pacientes con miocardiopatía dilatada, en ausencia de daño endotelial y de condiciones protrombóticas sanguíneas, es la alteración del flujo y la estasis sanguínea. Las alteraciones globales y segmentarias en la geometría y función ventricular, sumado a la disfunción diastólica que con frecuencia presentan estos pacientes, alteran el tránsito normal de la sangre por las cavidades cardiacas, impidiendo un mezclado eficiente de la sangre y favoreciendo la activación de la cascada de la coagulación.

Los métodos disponibles hasta ahora para cuantificar la estasis sanguínea utilizando la ecocardiografía, como el ecocontraste espontáneo, son cualitativos, operador y equipo dependientes, y dependen de factores como la concentración de hemáties y fibrinógeno.²⁴⁴ Por ello, los estudios que emplean este parámetro para definir estasis y predecir trombosis lo hacen especificando únicamente si el contraste espontáneo está presente o ausente,^{2, 246-248} sin posibilidad de gradarlo o cuantificar su magnitud. Es más, la ecogenicidad de la sangre depende de su contenido y viscosidad; de las características del flujo, de la frecuencia con la que emite el transductor empleado,²⁹⁷ por lo que es un parámetro poco reproducible, que limita su aplicabilidad y la existencia de evidencia científica que justifique su utilidad.

El desarrollo de herramientas con capacidad de analizar las características del flujo sanguíneo dentro de las cavidades cardiacas ha permitido definir métricas de estasis global y regional más precisas para personalizar el riesgo de trombosis de cada paciente. Los avances tecnológicos en las últimas dos décadas han abierto la posibilidad de obtener campos de velocidad bi o tridimensionales mediante diferentes técnicas de imagen que han permitido caracterizar el transporte de la sangre en el interior de las cavidades cardiacas, la interacción entre la sangre que entra al ventrículo y la remanente de ciclos anteriores, y cuantificar la estasis residual.

- **Estasis intraventricular y cardioembolismo en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica.**

El tiempo de residencia medio de la sangre en el interior del VI se correlacionó con la presencia de ictus e infarto cerebral silente en nuestra cohorte de pacientes con MCDNI. Cuanto mayor tiempo pasa la sangre en el interior del ventrículo izquierdo, especialmente si no se somete a un mezclado adecuado, más probable es que se active la cascada de la coagulación que favorezca la aparición de trombos intracavitarios.

Estos resultados están en consonancia con los obtenidos en estudios previos realizados por nuestro grupo en un modelo porcino de infarto,¹⁷⁶ y en pacientes con infarto agudo de miocardio,^{177, 250} en los que el tiempo de residencia fue mejor predictor de eventos tromboembólicos que los parámetros de imagen convencionales. La utilidad de esta métrica de estasis no se restringe al ventrículo izquierdo y han sido varios los trabajos que han demostrado su aplicabilidad en otros escenarios clínicos. Utilizando simulaciones computacionales a partir de geometrías personalizadas obtenidas por TAC, el tiempo de residencia de la sangre mostró un buen rendimiento para predecir trombosis en la orejuela de la aurícula izquierda,^{83, 263} y el tamaño de las regiones con tiempos de residencia mayores a 2 segundos en el interior de la misma se ha asociado a un riesgo elevado de trombosis.⁸⁴ También se mostró, mediante mecánica de fluidos computacional, que el tiempo de residencia de la sangre en el interior del ventrículo derecho es inversamente proporcional a su fracción de eyección.²⁷⁷

La relevancia clínica de estos hallazgos consiste en el uso de una metodología relativamente reciente que es capaz de cuantificar el riesgo de formación de trombos en el corazón de cada paciente de manera personalizada, lo que puede permitir tomar decisiones individualizadas sobre la estrategia de prevención primaria de tromboembolismos, ya sea mediante el screening de trombosis con pruebas de imagen, o mediante el inicio de tratamiento anticoagulante, si se considera que el riesgo es muy elevado.

Aunque el punto de corte de T_R de 2.21 ciclos muestra un valor predictivo positivo de tener un evento isquémico relativamente bajo, anticiparnos, con una probabilidad del 44%, a presentar un evento tromboembólico justificaría el riesgo asociado de la anticoagulación. El alto valor predictivo negativo, que es superior al 90%, sugiere que pocos pacientes en riesgo de tener eventos embólicos vayan a quedarse sin tratamiento. Una de las limitaciones de las estrategias actuales para prevenir el ictus en pacientes con miocardiopatía dilatada es que se basan en la visualización del trombo mural. Por lo tanto,

el uso en el instante apropiado de las herramientas de cuantificación de la estasis sanguínea permitiría anticiparnos a la formación del trombo, y a las complicaciones clínicas que puede conllevar. El hecho de que el tiempo de residencia medio fuera mejor predictor de ictus clínicos que de ICS, alcanzando un AUC de 0.85, puede justificarse porque, como se indica en las limitaciones del estudio, existe la posibilidad de que no todos los ICS fueran de origen cardioembólico.

Además de que la sangre permanezca durante un tiempo prolongado en el ventrículo izquierdo, son necesarias otras condiciones reológicas para poder determinar que existe estasis y mayor riesgo de trombosis intracavitaria. En los pacientes con un evento primario, el tiempo de estasis de la sangre en las regiones con T_R altos fue significativamente superior al que mostraron los pacientes libres de eventos. Esto implica que la sangre en el interior de esas regiones no fue sometida a un mezclado adecuado dado que el tiempo de estasis es inversamente proporcional a la tasa de distorsión de la partícula fluida. La sensibilidad y especificidad del T_s en las regiones con $T_R > 2$ ciclos fue de 0.70 y 0.83, respectivamente, y en las regiones con $T_R > 6$ ciclos de 0.80 y 0.81, lo que aumenta la precisión de predecir el evento primario en nuestra cohorte con respecto al resto de los parámetros convencionales de imagen.

- **Patrones de flujo y estasis en los pacientes con MCDNI**

Evitar la estasis sanguínea es una de las ventajas teleológicas de los complejos patrones de flujo que existen en el interior del corazón humano. Los cambios en el tamaño y la morfología de la cavidad ventricular que presentan los pacientes con miocardiopatía dilatada hacen que se generen vórtices de mayor tamaño y con mayor persistencia temporal en comparación con sujetos sanos.¹⁸⁴ En el interior de estos vórtices, se pueden encontrar tiempos de residencia prolongados, lo cual no implica obligatoriamente estasis, siempre que la sangre esté en continuo movimiento y sujeta a un mezclado apropiado.

Es más, muchos de los procesos que ocurren durante el remodelado cardiaco conllevan una adaptación del flujo que inicialmente contrarresta sus efectos adversos. Por ejemplo, en los pacientes con MCDNI, la alteración de la geometría de la cámara permite que los vórtices que se generan durante la diástole permanezcan más tiempo creciendo en su interior, al no disipar su energía contra las paredes. Dicha energía acumulada en el interior de los vórtices se transfiere de manera continua a la sangre en sus cercanías, induciendo un mezclado y evitando el estancamiento de la sangre. Estos mecanismos podrían compensar parcialmente el llenado restrictivo y la alteración de la motilidad del

miocardio. Así, aunque el grado de penetración de las ondas de llenado no sea el óptimo, ni las paredes transfieran su movimiento al flujo, la presencia de vórtices de gran tamaño ayuda a mantener un mezclado adecuado de la sangre en el interior de la cámara. El hecho de que hayamos observado en nuestra cohorte que los pacientes con eventos isquémicos cerebrales presentan vórtices intraventriculares con menor circulación y menor tamaño sugiere una posible alteración de este mecanismo compensatorio, lo que favorecería la estasis y la aparición de eventos embólicos.

6.3 Marcadores de hemostasia

No se encontró ningún predictor de infarto cerebral silente entre los marcadores de hemostasia analizados en nuestra cohorte, lo que sugiere que en los pacientes con miocardiopatía dilatada el principal mecanismo causal de los fenómenos tromboembólicos son probablemente las alteraciones del flujo, y no variaciones en la concentración de los componentes implicados en los procesos de hemostasia. No obstante, este resultado debe interpretarse con cautela dado el número limitado de pacientes y de que algunos componentes más complejos de la cascada de la coagulación no fueron analizados.

Estos hallazgos están en consonancia con estudios previos que han demostrado que, a pesar de que algunos parámetros relacionados con la generación de trombina y el estado fibrinolítico están incrementados en los pacientes con MCD con respecto a controles sanos, no se han encontrado diferencias en estos componentes entre los pacientes con y sin trombo apical.²⁹⁸

Se han descrito concentraciones más elevadas de FvW asociadas a trombosis en diferentes enfermedades cardiovasculares como la fibrilación auricular,^{299, 300} y en pacientes con estasis en la orejuela,³⁰¹ y se ha postulado que un posible mecanismo implicado en la trombosis intraauricular de los pacientes con fibrilación auricular puede ser un desequilibrio entre los niveles plasmáticos de FvW y ADAMTS13. Así, en la orejuela de los pacientes en fibrilación auricular, un exceso de secreción de FvW y una inadecuada proteólisis por ADAMTS13 produce aumento local de los multímeros de FvW, favoreciendo la formación de trombos.³⁰² Sin embargo, en nuestra cohorte de pacientes los niveles de FvW han sido similares en los pacientes con y sin eventos isquémicos cerebrales.

6.4 Implicaciones clínicas

Los resultados del presente trabajo abren la oportunidad de realizar un ensayo clínico aleatorizado con mayor número de pacientes que evalúe la utilidad de los mapas de estasis para guiar la prevención primaria de eventos tromboembólicos en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica. El desarrollo de un método de cuantificación de estasis basado en ecocardiografía Doppler, accesible en la práctica clínica habitual y que puede realizarse en la cabecera del paciente, abre un abanico de posibilidades con potencial de mejorar la prevención primaria y secundaria de eventos isquémicos cerebrales.

El uso de anticoagulantes de forma indiscriminada en los pacientes con disfunción sistólica ha demostrado no ser útil por los efectos secundarios que asocia,^{4, 303} lo que ha hecho imprescindible el desarrollo de herramientas que permitan conocer el riesgo embólico de cada paciente y personalizar su tratamiento. La existencia de una métrica de estasis como el tiempo de residencia de la sangre que permita descartar con fiabilidad qué pacientes no van a tener trombosis intracavitaria permitiría ser más laxos en la programación pruebas de imagen en el seguimiento. Un valor predictivo positivo del 44% de presentar eventos tromboembólicos justificaría iniciar anticoagulación profiláctica, o al menos intensificar el screening de trombosis intraventricular con pruebas de imagen.

Además, la cuantificación de estasis mediante ecocardiografía puede ser una herramienta especialmente útil para los pacientes con ictus de perfil ESUS; en un elevado número de estos pacientes no se llega a dilucidar la causa pese a un amplio estudio diagnóstico. Disponer de parámetros de estasis intracardiacos podría ayudar a establecer la indicación de anticoagulación en prevención secundaria en estos pacientes, puesto que la anticoagulación forma sistemática tampoco se traduce en un beneficio clínico debido a un riesgo aumentado de complicaciones hemorrágicas.^{104, 105}

Los parámetros de estasis evaluados en la presente tesis doctoral pueden utilizarse en otras cavidades cardiacas, como la aurícula y la orejuela izquierda,^{84, 263} y en el ventrículo derecho,²⁷⁷ empleando el flujo obtenido mediante resonancia magnética de contraste de fase o mediante el uso de mecánica de fluidos computacional, lo que abre la puerta a una valoración integral de la estasis sanguínea intracardiaca que puede ser útil en los escenarios clínicos previamente mencionados. De hecho, el estudio simultáneo de la estasis en ambas cámaras cardiacas, la aurícula y el ventrículo, resulta muy atractivo

para caracterizar el riesgo embólico de los pacientes de forma integral, y actualmente nuestro grupo está desarrollando un estudio multicéntrico con tres categorías de pacientes con diferente riesgo tromboembólico, en el que se analizará la capacidad predictora de la combinación de postprocesado de imágenes para analizar el flujo auricular y ventricular con biomarcadores circulantes relacionados con la trombogénesis (estudio *PACER*).

6.5 Limitaciones

Una de las limitaciones más importantes de los resultados de este trabajo es que al tratarse de un estudio monocéntrico, el número de pacientes estudiados es pequeño. Además, el número de embolias cerebrales silentes y trombosis ventricular encontrados fue menor que el esperado, lo que limita la potencia estadística del estudio para extraer conclusiones. Este resultado nos obligó a incorporar una cohorte adicional de pacientes con miocardiopatía dilatada y antecedentes de ictus, que no estaba prevista en el diseño inicial del estudio.

El evento primario de la presente tesis doctoral integra además condiciones con diferente relevancia clínica. Aunque esto podría disminuir las implicaciones pronósticas de nuestros hallazgos, el diseño del evento primario se fundamenta en las conocidas consecuencias clínicas de los infartos cerebrales silentes previamente mencionadas. Otra limitación a tener en cuenta es que los ictus e infartos cerebrales silentes que presentaron los pacientes de nuestra cohorte pudieron estar provocados por otras causas diferentes a la trombosis intraventricular, como la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso, el ictus aterotrombótico o la fibrilación auricular. Aunque se excluyeron los pacientes con antecedentes de ambas condiciones, y se realizó un ecocardiograma Doppler de troncos supraaórticos y un holter cardiaco a todos los pacientes en los que se halló un infarto cerebral silente, no es posible descartar enfermedad vascular cerebral a otros niveles o episodios de fibrilación auricular subclínica. Los infartos cerebrales silentes no son una entidad homogénea, pudiendo ser consecuencia de enfermedad vascular de pequeño y de gran vaso, por lo que no es posible descartar con absoluta certeza que alguno de los eventos encontrados sea de etiología lacunar y no se deban a cardioembolismo. Tampoco se realizaron ecocardiogramas transesofágicos para descartar la presencia de trombos en la aurícula izquierda, una fuente embólica frecuente en los pacientes con miocardiopatía dilatada.^{157, 246, 304} No obstante, no se encontró ningún trombo intraauricular en las RM cardiaca realizadas a los pacientes de nuestra cohorte.

Entre las limitaciones técnicas del método utilizado para cuantificar la estasis sanguínea mediante ecocardiografía 2D se encuentra la asunción planar del flujo, que puede conllevar imprecisiones en la cuantificación del transporte de la sangre dentro del VI; y que no incorpora elementos anatómicos intraventriculares como los músculos papilares o las trabéculas endocárdicas, que pueden tener un papel en el mezclado regional de la sangre. Además, los mapas de velocidad de la sangre obtenidos y todos los

parámetros de estasis que se derivan de ellos son dependientes de la calidad de la imagen, y los resultados deben ser interpretados con cautela cuando la calidad de la imagen es subóptima, una limitación común en todos los estudios basados en ecocardiografía transtorácica. Sin embargo, a pesar de ser una posible fuente de imprecisión, utilizar la ecocardiografía 2D conlleva varias ventajas prácticas, entre ellas, que los requerimientos computacionales son mucho menores, y que es una herramienta que puede utilizarse a pie de cama del paciente y es mucho más accesible en cualquier entorno clínico que la RM. En estudios previos se ha demostrado que las principales métricas utilizadas, entre ellas el tiempo de residencia, se pueden obtener de forma precisa y fiable utilizando ecocardiografía 2D en el plano apical de 3 cámaras,²⁵² y existe buena correlación en el análisis de los flujos intracavitarios por ecocardiografía y por RM 4D,^{180, 189, 305} por lo que, con alta probabilidad, utilizar métodos capaces de trabajar con campos de velocidades tridimensionales no hubiera variado los principales resultados de este trabajo.

7 CONCLUSIONES

- Los infartos cerebrales silentes son un hallazgo frecuente en los pacientes con miocardiopatía dilatada. En nuestro estudio la prevalencia encontrada fue menor a la descrita en la literatura, en probable relación con una menor severidad y duración de la enfermedad.
- Es posible caracterizar de forma no invasiva el flujo intraventricular en los pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica utilizando la ecocardiografía Doppler color, un método accesible en la práctica clínica. Esto permite comprender el impacto de la enfermedad y del remodelado cardiaco en los patrones del flujo intracardiaco.
- La obtención del flujo cardiaco permite estimar el tiempo de residencia de la sangre en el interior del ventrículo izquierdo y obtener índices de la estasis sanguínea dentro del mismo en pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica.
- Los índices de estasis sanguínea global en la cámara, como el tiempo de residencia medio, se correlacionan con la presencia de eventos isquémicos cerebrales en los pacientes con miocardiopatía dilatada. Los índices de estasis locales, como el tamaño de las regiones con alto tiempo de residencia o el tiempo de estasis, mejoran el rendimiento diagnóstico en la determinación del evento primario del estudio.
- Los pacientes con antecedente de ictus o con hallazgo de infartos cerebrales silentes en la resonancia magnética presentaron vórtices intraventriculares de menor tamaño y de menor circulación que los pacientes libres de eventos. El tamaño de dichos vórtices se relaciona inversamente con el tiempo de residencia medio de la sangre en el interior del ventrículo izquierdo.
- Los parámetros de estasis utilizados en el presente estudio mostraron mayor sensibilidad y especificidad para identificar eventos isquémicos cerebrales que los

parámetros de imagen convencionales, como la fracción de eyección o la deformación miocárdica (*strain*). Entre ellos, el tiempo de residencia medio y el tiempo de estasis fueron los parámetros que mostraron mejor rendimiento para determinar la presencia de infartos cerebrales silentes o ictus en nuestra cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada no isquémica.

- No se encontraron diferencias significativas en la concentración plasmática de los parámetros de hemostasia analizados en los pacientes que presentaron eventos isquémicos cerebrales.

8 REFERENCIAS

1. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, Mensah GA, Razo C, Stark B, Varieur Turco J and Roth GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2372-2425.
2. Kozdag G, Ciftci E, Ural D, Sahin T, Selekler M, Agacdiken A, Demirci A, Komsuoglu S and Komsuoglu B. Silent cerebral infarction in chronic heart failure: ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:463-9.
3. Fanning JP, Wesley AJ, Wong AA and Fraser JF. Emerging spectra of silent brain infarction. *Stroke*. 2014;45:3461-71.
4. Beggs SAS, Rorth R, Gardner RS and McMurray JJV. Anticoagulation therapy in heart failure and sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2019;105:1325-1334.
5. Bermejo J, Martinez-Legazpi P and Alamo JCd. The clinical assessment of intracardiac flows. *Ann Rev Fluid Mech*. 2015;47:315-342.
6. Watanabe H, Sugiura S and Hisada T. The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294:H2191-6.
7. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS and Virani SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56-e528.
8. Ding Q, Liu S, Yao Y, Liu H, Cai T and Han L. Global, Regional, and National Burden of Ischemic Stroke, 1990-2019. *Neurology*. 2022;98:e279-e290.
9. Fan J, Li X, Yu X, Liu Z, Jiang Y, Fang Y, Zong M, Suo C, Man Q and Xiong L. Global Burden, Risk Factor Analysis, and Prediction Study of Ischemic Stroke, 1990-2030. *Neurology*. 2023;101:e137-e150.

10. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B and Fernández-Pérez C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:272-81.
11. Collaborators GBDS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20:795-820.
12. Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG and Wolfe CD. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1091-8.
13. Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, Becerra V, Torres C and Yébenes M. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ*. 2017;18:449-458.
14. Kamel H and Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120:514-526.
15. Yin GS, Howard DP, Paul NL, Li L, Luengo-Fernandez R, Bull LM, Welch SJ, Gutnikov SA, Mehta Z and Rothwell PM. Age-specific incidence, outcome, cost, and projected future burden of atrial fibrillation-related embolic vascular events: a population-based study. *Circulation*. 2014;130:1236-44.
16. Arboix A and Alio J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev*. 2010;6:150-61.
17. Arboix A, Alvarez-Sabín J and Soler L. [Stroke. Classification and diagnostic criteria. Ad hoc Editorial Committee of the Task Force on Cerebrovascular Diseases of SEN]. *Neurología*. 1998;13 Suppl 3:3-10.
18. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL and Sherman DG. Discussion: Reconsideration of TIA terminology and definitions. *Neurology*. 2004;62:S29-34.
19. Tejedor ED. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus*: Sociedad Española de Neurología; 2006.
20. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL and Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:2064-89.
21. Saini V, Guada L and Yavagal DR. Global Epidemiology of Stroke and Access to Acute Ischemic Stroke Interventions. *Neurology*. 2021;97:S6-s16.

22. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL and Marsh EE, 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
23. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG and Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58:688-97.
24. Arboix A, Oliveres M, Massons J, Pujades R and Garcia-Eroles L. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur J Neurol*. 1999;6:677-83.
25. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, Foulkes MA, Tatemichi TK, Wolf PA, Price TR and Hier DB. Early clinical differentiation of cerebral infarction from severe atherosclerotic stenosis and cardioembolism. *Stroke*. 1992;23:486-91.
26. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol*. 1986;43:71-84.
27. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, Lau CP, Van Gelder IC, Hohnloser SH, Carlson M, Fain E, Nakamya J, Mairesse GH, Halytska M, Deng WQ, Israel CW, Healey JS and Investigators A. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094-9.
28. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J and Ziegler PD. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: a subgroup analysis of TRENDS. *Heart Rhythm*. 2011;8:1416-23.
29. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, Crowley MJ, Dupre ME, Kong DF, Lopes RD, Povsic TJ, Raju SS, Shah B, Kosinski AS, McBroom AJ and Sanders GD. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;160:760-73.
30. Wynn GJ, Das M, Bonnett LJ, Panikker S, Wong T and Gupta D. Efficacy of catheter ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized and nonrandomized controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:841-52.
31. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK and Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging

- in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115:3050-6.
32. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:2731-8.
33. Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, Marcu CB, Robbers L, Hassell ME, de Bruin RH, Vleugels J, van der Laan AM, Bouma BJ, Tio RA, Tijssen JG, van Rossum AC, Zijlstra F and Piek JJ. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol*. 2012;81:3900-4.
34. Watson T, Shantsila E and Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*. 2009;373:155-66.
35. Gottdiener J, Massie B, Ammons S, Egger C, Petillo F, Krol W, Horney R and Collins J. Prevalence of left ventricular thrombus in dilated cardiomyopathy: The WATCH trial. *Journal of The American College of Cardiology - J AMER COLL CARDIOL*. 2003;41:202-202.
36. Roberts WC, Siegel RJ and McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol*. 1987;60:1340-55.
37. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F and Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:4-131.
38. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Juni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK and Ibanez B. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826.
39. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL and Connolly SJ. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13:429-38.

40. Petty GW, Brown RD, Jr., Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM and Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31:1062-8.
41. Lovett JK, Coull AJ and Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569-73.
42. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, Reese JP, Oertel WH, Dodel R and Back T. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol*. 2009;256:954-63.
43. Lippi G, Sanchis-Gomar F and Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke*. 2021;16:217-221.
44. Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-8.
45. Odum LE, Cochran KA, Aistrop DS and Snella KA. The CHADS₂ versus the new CHA₂DS₂-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use. *Pharmacotherapy*. 2012;32:285-96.
46. Sirajuddin RA, Miller AB and Geraci SA. Anticoagulation in patients with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm: a critical literature review. *J Card Fail*. 2002;8:48-53.
47. Kannel WB, Wolf PA and Verter J. Manifestations of coronary disease predisposing to stroke. The Framingham study. *Jama*. 1983;250:2942-6.
48. Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, Poole J, Anderson J, Johnson G, Mark DB, Lee KL, Bardy GH and Investigators SC-H. Risk of thromboembolism in heart failure: an analysis from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2007;115:2637-41.
49. de Peuter OR, Kok WE, Torp-Pedersen C, Büller HR and Kamphuisen PW. Systolic heart failure: a prothrombotic state. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:497-504.
50. Kang SH, Kim J, Park JJ, Oh IY, Yoon CH, Kim HJ, Kim K and Choi DJ. Risk of stroke in congestive heart failure with and without atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2017;248:182-187.
51. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal P, Hofman A, Witteman JC, Stricker B and Breteler M. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol*. 2010;25:807-12.

52. Witt BJ, Brown RD, Jr., Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA and Roger VL. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006;152:102-9.
53. Lip GY, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, Morais J, Pullicino P, Rasmussen LH, Marin F and Lane DA. Thrombo-embolism 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. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:681-95.
54. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA and Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1074-80.
55. Takasugi J, Yamagami H, Noguchi T, Morita Y, Tanaka T, Okuno Y, Yasuda S, Toyoda K, Gon Y, Todo K, Sakaguchi M and Nagatsuka K. Detection of left ventricular thrombus by cardiac magnetic resonance in embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2017;48:2434-2440.
56. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moya LA, Goldhaber SZ and Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1997;336:251-7.
57. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S and Pfeffer MA. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738-44.
58. Adams PC, Cohen M, Chesebro JH and Fuster V. Thrombosis and embolism from cardiac chambers and infected valves. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:76B-87B.
59. Robinson AA, Jain A, Gentry M and McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;221:554-9.
60. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, Yellon RL, Ho HH, Chan MY, Chin CWL, Tan JW and Hausenloy DJ. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:72.

61. Myint PK, Kwok CS, Roffe C, Kontopantelis E, Zaman A, Berry C, Ludman PF, de Belder MA and Mamas MA. Determinants and Outcomes of Stroke Following Percutaneous Coronary Intervention by Indication. *Stroke*. 2016;47:1500-7.
62. Di Tullio MR, Sacco RL, Gersony D, Nayak H, Weslow RG, Kargman DE and Homma S. Aortic atheromas and acute ischemic stroke: a transesophageal echocardiographic study in an ethnically mixed population. *Neurology*. 1996;46:1560-6.
63. Amarenco P, Cohen A, Hommel M, Moulin T, Leys D and Bousser MG. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;334:1216-21.
64. Amarenco P, Davis S, Jones EF, Cohen AA, Heiss WD, Kaste M, Laouénan C, Young D, Macleod M and Donnan GA. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques. *Stroke*. 2014;45:1248-57.
65. Overell JR, Bone I and Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172-9.
66. Aggeli C, Verveniotis A, Andrikopoulou E, Vavuranakis E, Toutouzas K and Tousoulis D. Echocardiographic features of PFOs and paradoxical embolism: a complicated puzzle. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:1849-1861.
67. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE and Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? *Stroke*. 2009;40:2349-55.
68. Cannegieter SC, Rosendaal FR and Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41.
69. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, Douglas PS and Peterson ED. Long-term safety and effectiveness of mechanical versus biologic aortic valve prostheses in older patients: results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *Circulation*. 2013;127:1647-55.
70. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Ivanova-Georgieva R, Noureddine M, Plata A, Lomas JM, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, Ruíz-Morales J, Martínez-Marcos FJ, Reguera JM, de la Torre-Lima J and de Alarcón González A. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation*. 2013;127:2272-84.
71. Nah HW, Lee JW, Chung CH, Choo SJ, Kwon SU, Kim JS, Warach S and Kang DW. New brain infarcts on magnetic resonance imaging after coronary artery bypass graft surgery: lesion patterns, mechanism, and predictors. *Ann Neurol*. 2014;76:347-55.

72. Yang H, Nassif M, Khairy P, De Groot JR, Roos YBWEM, De Winter RJ, Mulder BJM and Bouma BJ. Cardiac diagnostic work-up of ischaemic stroke. *European Heart Journal*. 2018;39:1851-1860.
73. Pepi M, Evangelista A, Nihoyannopoulos P, Flachskampf FA, Athanassopoulos G, Colonna P, Habib G, Ringelstein EB, Sicari R, Zamorano JL, Sitges M and Caso P. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:461-76.
74. McGrath ER, Paikin JS, Motlagh B, Salehian O, Kapral MK and O'Donnell MJ. Transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic ischemic stroke: a systematic review. *Am Heart J*. 2014;168:706-12.
75. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruíz Vargas E, Riccio PM and Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:377-87.
76. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B and 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;32:2735-40.
77. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC, Jr., Turan TN and Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52:e364-e467.
78. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, De Potter TJR, Dwight J, Guasti L, Hanke T, Jaarsma T, Lettino M, Løchen ML, Lumbers RT, Maesen B, Mølgaard I, Rosano GMC, Sanders P, Schnabel RB, Suwalski P, Svennberg E, Tamargo J, Tica O, Traykov V, Tzeis S and Kotecha D. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45:3314-3414.
79. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli

M, Van Gelder IC, Van Putte BP and Watkins CL. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.

80. Aguilar MI, Hart R and Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:Cd006186.

81. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T and Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.

82. Benz AP, Hijazi Z, Lindbäck J, Connolly SJ, Eikelboom JW, Oldgren J, Siegbahn A and Wallentin L. Biomarker-Based Risk Prediction With the ABC-AF Scores in Patients With Atrial Fibrillation Not Receiving Oral Anticoagulation. *Circulation*. 2021;143:1863-1873.

83. Bosi GM, Cook A, Rai R, Menezes LJ, Schievano S, Torii R and Burriesci GB. Computational Fluid Dynamic Analysis of the Left Atrial Appendage to Predict Thrombosis Risk. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:34.

84. García-Villalba M, Rossini L, Gonzalo A, Vigneault D, Martinez-Legazpi P, Durán E, Flores O, Bermejo J, McVeigh E, Kahn AM and Del Álamo JC. Demonstration of patient-specific simulations to assess left atrial appendage thrombogenesis risk. *Front Physiol*. 2021;12:596596.

85. Masci A, Barone L, Dedè L, Fedele M, Tomasi C, Quarteroni A and Corsi C. The Impact of Left Atrium Appendage Morphology on Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation: A Computational Fluid Dynamics Study. *Front Physiol*. 2018;9:1938.

86. Anderson GM and Hull E. The effect of dicumarol upon the mortality and incidence of thromboembolic complications in congestive heart failure. *Am Heart J*. 1950;39:697-702.

87. Griffith GC, Stragnell R, Levinson DC, Moore FJ and Ware AG. A study of the beneficial effects of anticoagulant therapy in congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1952;37:867-87.

88. Harvey WP and Finch CA. Dicumarol prophylaxis of thromboembolic disease in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1950;242:208-11.
89. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, Udelson JE, Smith JJ and Konstam MA. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:749-53.
90. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L and Cohn JN. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87:VI94-101.
91. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, Prentice C, Ford I, Trainer A and Poole-Wilson PA. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J.* 2004;148:157-64.
92. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB and Toutouzas PK. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:428-32.
93. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR and Investigators WT. 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;119:1616-24.
94. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GY, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R and Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012;366:1859-69.
95. Zannad F, Anker SD, Byra WM, Cleland JGF, Fu M, Gheorghide M, Lam CSP, Mehra MR, Neaton JD, Nessel CC, Spiro TE, van Veldhuisen DJ, Greenberg B and Investigators CH. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2018;379:1332-1342.
96. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH and van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.

97. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ and Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-239.

98. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, Tijssen JG, Van de Werf F and Wallentin L. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2781-9.

99. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P, Bhatt DL, Goodman S, Verheugt FW, Flather M, Huber K, Liaw D, Husted SE, Lopez-Sendon J, De Caterina R, Jansky P, Darius H, Vinereanu D, Cornel JH, Cools F, Atar D, Leiva-Pons JL, Keltai M, Ogawa H, Pais P, Parkhomenko A, Ruzyllo W, Diaz R, White H, Ruda M, Geraldles M, Lawrence J, Harrington RA, Wallentin L and Investigators A-. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.

100. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, Goto S, Murphy SA, Plotnikov AN, Schneider D, Sun X, Verheugt FW and Gibson CM. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.

101. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ and Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:485-510.

102. Ntaios G. Embolic stroke of undetermined source: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:333-340.

103. Thompson RB and McVeigh ER. Fast measurement of intracardiac pressure differences with 2D breath-hold phase-contrast MRI. *Magn Reson Med.* 2003;49:1056-66.
104. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, Swaminathan B, Lavados P, Wang Y, Wang Y, Davalos A, Shamalov N, Mikulik R, Cunha L, Lindgren A, Arauz A, Lang W, Czlonkowska A, Eckstein J, Gagliardi RJ, Amarenco P, Ameriso SF, Tatlisumak T, Veltkamp R, Hankey GJ, Toni D, Berezcki D, Uchiyama S, Ntaios G, Yoon BW, Brouns R, Endres M, Muir KW, Bornstein N, Ozturk S, O'Donnell MJ, De Vries Basson MM, Pare G, Pater C, Kirsch B, Sheridan P, Peters G, Weitz JI, Peacock WF, Shoamanesh A, Benavente OR, Joyner C, Themeles E and Connolly SJ. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;378:2191-2201.
105. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D and Toyoda K. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019;380:1906-1917.
106. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, Alings M, Rivard L, McIntyre WF, Atar D, Birnie DH, Boriani G, Camm AJ, Conen D, Erath JW, Gold MR, Hohnloser SH, Ip J, Kautzner J, Kutiyifa V, Linde C, Mabo P, Mairesse G, Benezet Mazuecos J, Cosedis Nielsen J, Philippon F, Proietti M, Sticherling C, Wong JA, Wright DJ, Zarraga IG, Coutts SB, Kaplan A, Pombo M, Ayala-Paredes F, Xu L, Simek K, Nevills S, Mian R and Connolly SJ. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2024;390:107-117.
107. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB and Dichgans M. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12:822-38.
108. Hassell ME, Nijveldt R, Roos YB, Majoie CB, Hamon M, Piek JJ and Delewi R. Silent cerebral infarcts associated with cardiac disease and procedures. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:696-706.

109. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr. and Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2007;6:611-9.
110. Fanning JP, Wong AA and Fraser JF. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts. *BMC Med.* 2014;12:119.
111. Gupta A, Giambone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, Wright C, Beiser AS, Seshadri S, Pandya A and Kamel H. Silent brain infarction and risk of future stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47:719-25.
112. Bryan RN, Cai J, Burke G, Hutchinson RG, Liao D, Toole JF, Dagher AP and Cooper L. Prevalence and anatomic characteristics of infarct-like lesions on MR images of middle-aged adults: the atherosclerosis risk in communities study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:1273-80.
113. Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB and Scampini L. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1989;20:850-2.
114. Stygall J, Kong R, Walker JM, Hardman SM, Harrison MJ and Newman SP. Cerebral microembolism detected by transcranial Doppler during cardiac procedures. *Stroke.* 2000;31:2508-10.
115. Kleine P, Perthel M, Hasenkam JM, Nygaard H, Hansen SB and Laas J. Downstream turbulence and high intensity transient signals (HITS) following aortic valve replacement with Medtronic Hall or St. Jude Medical valve substitutes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:20-4.
116. Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D and Norris JW. Cerebral microembolism in acute myocardial infarction. *Stroke.* 1999;30:2679-82.
117. Hao Z, Chen Y, Wright N, Qin H, Turnbull I, Guo Y, Kartsonaki C, Sansome S, PeiPei, Yu C, Gu Q, Hu J, Lv J, Li L, Liu M, Wang Y, Clarke R and Chen Z. Natural history of silent lacunar infarction: 10-year follow-up of a community-based prospective study of 0.5 million Chinese adults. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021;17:100309.
118. Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM and Rotterdam Scan S. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2003;34:392-6.
119. Bernick C, Kuller L, Dulberg C, Longstreth WT, Jr., Manolio T, Beauchamp N, Price T and Cardiovascular Health Study Collaborative Research G. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology.* 2001;57:1222-9.

120. Longstreth WT, Jr., Arnold AM, Kuller LH, Bernick C, Lefkowitz DS, Beauchamp NJ, Jr. and Manolio TA. Progression of magnetic resonance imaging-defined brain vascular disease predicts vascular events in elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2011;42:2970-2.
121. Lei C, Deng Q, Li H and Zhong L. Association Between Silent Brain Infarcts and Cognitive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:2376-2387.
122. Wright CB, Festa JR, Paik MC, Schmiedigen A, Brown TR, Yoshita M, DeCarli C, Sacco R and Stern Y. White matter hyperintensities and subclinical infarction: associations with psychomotor speed and cognitive flexibility. *Stroke*. 2008;39:800-5.
123. Koga H, Takashima Y, Murakawa R, Uchino A, Yuzuriha T and Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:32-7.
124. Ishikawa H, Meguro K, Ishii H, Tanaka N and Yamaguchi S. Silent infarction or white matter hyperintensity and impaired attention task scores in a nondemented population: the Osaki-Tajiri Project. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;21:275-82.
125. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ and Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348:1215-22.
126. Fujikawa T, Yamawaki S and Touhouda Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke*. 1993;24:1631-4.
127. Fujikawa T, Yamawaki S and Touhouda Y. Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke*. 1994;25:798-801.
128. Fujikawa T, Yanai I and Yamawaki S. Psychosocial stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction. *Stroke*. 1997;28:1123-5.
129. Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S and Touhouda Y. The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord*. 1998;47:25-30.
130. Neumann T, Kuniss M, Conradi G, Janin S, Berkowitsch A, Wojcik M, Rixe J, Erkapic D, Zaltsberg S, Rolf A, Bachmann G, Dill T, Hamm CW and Pitschner HF. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace*. 2011;13:37-44.

131. Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, Thadani V, Meyer ML and Bridgers SL. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation*. 1995;92:2178-82.
132. Hamon M, Lipiecki J, Carrie D, Burzotta F, Durel N, Coutance G, Boudou N, Colosimo C, Trani C, Dumonteil N, Morello R, Viader F, Claise B and Hamon M. Silent cerebral infarcts after cardiac catheterization: a randomized comparison of radial and femoral approaches. *Am Heart J*. 2012;164:449-454 e1.
133. Kahlert P, Knipp SC, Schlamann M, Thielmann M, Al-Rashid F, Weber M, Johansson U, Wendt D, Jakob HG, Forsting M, Sack S, Erbel R and Eggebrecht H. Silent and apparent cerebral ischemia after percutaneous transfemoral aortic valve implantation: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2010;121:870-8.
134. Bagot CN and Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143:180-90.
135. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, Konkle BA, Schwartz BS, Barnathan ES, McCrae KR, Hug BA, Schmidt AM and Stern DM. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood*. 1998;91:3527-61.
136. Jaffe EA. Cell biology of endothelial cells. *Hum Pathol*. 1987;18:234-9.
137. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem*. 1989;264:4743-6.
138. Wasserman SM and Topper JN. Adaptation of the endothelium to fluid flow: in vitro analyses of gene expression and in vivo implications. *Vasc Med*. 2004;9:35-45.
139. Espinosa G and Reverter JC. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Medicina Integral*. 2001;38:156-166.
140. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH and Büller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1999;353:479-85.
141. Páramo Fernández JA. Diagnóstico de hipercoagulabilidad. *Revista Clínica Española*. 2001;201:30-32.
142. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L and Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270-6.

143. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS and Kaski JP. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023;44:3503-3626.
144. Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, Adler Y, Anastasakis A, Böhm M, Duboc D, Gimeno J, de Groote P, Imazio M, Heymans S, Klingel K, Komajda M, Limongelli G, Linhart A, Mogensen J, Moon J, Pieper PG, Seferovic PM, Schueler S, Zamorano JL, Caforio AL and Charron P. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2016;37:1850-8.
145. Chrysohoou C, Greenberg M and Stefanadis C. Non-invasive methods in differentiating ischaemic from non-ischaemic cardiomyopathy. A review paper. *Acta Cardiol*. 2006;61:454-62.
146. Seferović PM, Polovina MM and Coats AJS. Heart failure in dilated non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:M40-m43.
147. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C and Fuster V. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2982-3021.
148. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I and Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.

149. Burkett EL and Hershberger RE. Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:969-81.
150. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F and Kathrine Skibelund A. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
151. Natterson PD, Stevenson WG, Saxon LA, Middlekauff HR and Stevenson LW. Risk of arterial embolization in 224 patients awaiting cardiac transplantation. *Am Heart J.* 1995;129:564-70.
152. Abdul-Rahim AH, Perez AC, Fulton RL, Jhund PS, Latini R, Tognoni G, Wikstrand J, Kjekshus J, Lip GY, Maggioni AP, Tavazzi L, Lees KR and McMurray JJ. Risk of Stroke in Chronic Heart Failure Patients Without Atrial Fibrillation: Analysis of the Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial Heart Failure (CORONA) and the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) Trials. *Circulation.* 2015;131:1486-94; discussion 1494.
153. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, Dusleag J and Lechner H. Brain magnetic resonance imaging and neuropsychologic evaluation of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Stroke.* 1991;22:195-9.
154. Siachos T, Vanbassel A, Feldman DS, Uber W, Simpson KN and Pereira NL. Silent strokes in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2005;11:485-9.
155. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO and Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1981;47:525-31.
156. Wilensky RL and Jung SC. Thromboembolism in patients with decreased left ventricular function: incidence, risk, and treatment. *J Cardiovasc Risk.* 1995;2:91-6.
157. Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Kocinaj D, Musliu N, Krasniqi A and Pllana E. Prevalence of left chamber cardiac thrombi in patients with dilated left ventricle at sinus rhythm: the role of transesophageal echocardiography. *J Clin Ultrasound.* 2013;41:38-45.
158. Hooks M, Okasha O, Velangi PS, Nijjar PS, Farzaneh-Far A and Shenoy C. Left ventricular thrombus on cardiovascular magnetic resonance imaging in non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020.

159. Bobbert P, Weikert U, Schmidt-Lucke C, Skurk C, Meyer A, Steffens D, Schultheiss HP and Rauch U. Platelet activation and thrombus formation relates to the presence of myocardial inflammation in patients with cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2014;63:379-84.
160. Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33:455-7.
161. Lip GY GC. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *Jou Amer Coll Card*. 1999;33:1424-142.
162. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C and Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 1993;14:205-12.
163. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD and Lip GY. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation*. 2001;103:1746-51.
164. Kilner PJ, Yang G-Z, Wilkes AJ, Mohiaddin RH, Firmin DN and Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature*. 2000;404:759-761.
165. Sengupta PP, Pedrizzetti G, Kilner PJ, Kheradvar A, Ebberts T, Tonti G, Fraser AG and Narula J. Emerging trends in CV flow visualization. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:305-16.
166. Rodriguez Munoz D, Markl M, Moya Mur JL, Barker A, Fernandez-Golfín C, Lancellotti P and Zamorano Gomez JL. Intracardiac flow visualization: current status and future directions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1029-38.
167. Yotti R, Ripoll C, Benito Y, Catalina MV, Elízaga J, Rincón D, Fernández-Avilés F, Bermejo J and Bañares R. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65:2019-2030.
168. Yotti R, Bermejo J, Benito Y, Sanz-Ruiz R, Ripoll C, Martínez-Legazpi P, Del Villar CP, Elizaga J, Gonzalez-Mansilla A, Barrio A, Bañares R and Fernandez-Aviles F. Validation of noninvasive indices of global systolic function in patients with normal and abnormal loading conditions: a simultaneous echocardiography pressure-volume catheterization study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:164-72.
169. Yotti R, Bermejo J, Desco MM, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Cortina C, Allue C, Rodriguez-Abella H, Moreno M and Garcia-Fernandez MA. Doppler-derived ejection

intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function. *Circulation*. 2005;112:1771-1779.

170. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, Desco MM, Rodriguez-Perez D, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Garcia D, Garcia-Fernandez MA and Fernandez-Aviles F. Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient. *Circulation*. 2007;116:1015-23.

171. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Rojo-Alvarez JL, Allue C, Silva J, Desco MM, Moreno M and Garcia-Fernandez MA. Noninvasive assessment of ejection intraventricular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1654-62.

172. Gharib M, Rambod E, Kheradvar A, Sahn DJ and Dabiri JO. Optimal vortex formation as an index of cardiac health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:6305-8.

173. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, Thomas JD and Cheng CP. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling. *Circulation*. 1995;92:1933-9.

174. Airale L, Vallelonga F, Forni T, Leone D, Magnino C, Avenatti E, Iannaccone A, Astarita A, Mingrone G, Cesareo M, Giordana C, Omedè P, Moretti C, Veglio F, Pedrizzetti G and Milan A. A Novel Approach to Left Ventricular Filling Pressure Assessment: The Role of Hemodynamic Forces Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:704909.

175. García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Mirelis JG, Sawit S, Nair A, Kallman J, Fuster V and Sanz J. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2011;32:2438-45.

176. Delgado-Montero A, Martinez-Legazpi P, Desco MM, Rodriguez-Perez D, Diaz-Otero F, Rossini L, Perez Del Villar C, Rodriguez-Gonzalez E, Chazo C, Benito Y, Flores O, Antoranz JC, Fernandez-Aviles F, Del Alamo JC and Bermejo J. Blood stasis imaging predicts cerebral microembolism during acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:389-398.

177. Martinez-Legazpi P, Rossini L, Perez Del Villar C, Benito Y, Devesa-Cordero C, Yotti R, Delgado-Montero A, Gonzalez-Mansilla A, Kahn AM, Fernandez-Aviles F, Del Alamo JC and Bermejo J. Stasis mapping using ultrasound: A prospective study in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:514-515.

178. Baker DW, Rubenstein SA and Lorch GS. Pulsed Doppler echocardiography: principles and applications. *Am J Med*. 1977;63:69-80.

179. Ohtsuki S and Tanaka M. The flow velocity distribution from the doppler information on a plane in three-dimensional flow. *Journal of Visualization*. 2006;9:69-82.
180. Garcia D, Del Alamo JC, Tanne D, Yotti R, Cortina C, Bertrand E, Antoranz JC, Perez-David E, Rieu R, Fernandez-Aviles F and Bermejo J. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29:1701-13.
181. Uejima T, Koike A, Sawada H, Aizawa T, Ohtsuki S, Tanaka M, Furukawa T and Fraser AG. A new echocardiographic method for identifying vortex flow in the left ventricle: numerical validation. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36:772-88.
182. Han Y, Huang L, Li Z, Ma N, Li Q, Li Y, Wu L, Zhang X, Wu X, Che X and Zhang H. Relationship between left ventricular isovolumic relaxation flow patterns and mitral inflow patterns studied by using vector flow mapping. *Sci Rep*. 2019;9:16264.
183. Fukuda N, Itatani K, Kimura K, Ebihara A, Negishi K, Uno K, Miyaji K, Kurabayashi M and Takenaka K. Prolonged vortex formation during the ejection period in the left ventricle with low ejection fraction: a study by vector flow mapping. *J Med Ultrason (2001)*. 2014;41:301-10.
184. Bermejo J, Benito Y, Alhama M, Yotti R, Martinez-Legazpi P, Pérez del Villar C, Pérez-David E, González-Mansilla A, Santa-Marta C, Barrio A, Fernandez-Aviles F and del Alamo JC. Intraventricular vortex properties in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H718-29.
185. Martinez-Legazpi P, Bermejo J, Benito Y, Yotti R, Perez Del Villar C, Gonzalez-Mansilla A, Barrio A, Villacorta E, Sanchez PL, Fernandez-Aviles F and del Alamo JC. Contribution of the diastolic vortex ring to left ventricular filling. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1711-21.
186. Ji L, Hu W, Yong Y, Wu H, Zhou L and Xu D. Left ventricular energy loss and wall shear stress assessed by vector flow mapping in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34:1383-1391.
187. Li C, Zhang J, Li X, Zhou C, Li H, Tang H and Rao L. Quantification of chronic aortic regurgitation by vector flow mapping: a novel echocardiographic method. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:119-24.
188. Stugaard M, Koriyama H, Katsuki K, Masuda K, Asanuma T, Takeda Y, Sakata Y, Itatani K and Nakatani S. Energy loss in the left ventricle obtained by vector flow

- mapping as a new quantitative measure of severity of aortic regurgitation: a combined experimental and clinical study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:723-30.
189. Postigo A, Viola F, Chazo C, Martinez-Legazpi P, Gonzalez-Mansilla A, Rodriguez-Gonzalez E, Fernandez-Aviles F, Del Alamo JC, Ebberts T and Bermejo J. Assessment of blood flow transport in the left ventricle using ultrasound. Validation against 4-D flow cardiac magnetic resonance. *Ultrasound Med Biol*. 2022;48:1822-1832.
190. Chakraborty P, Balachandar S and Adrian R. On the relationships between local vortex identification schemes. *Journal of Fluid Mechanics*. 2005;535:189-214.
191. Del Alamo JC and Zandonade P. Self-similar vortex clusters in the turbulent logarithmic region. *Journal of Fluid Mechanics*. 2006;561:329-358.
192. Kheradvar A, Houle H, Pedrizzetti G, Tonti G, Belcik T, Ashraf M, Lindner JR, Gharib M and Sahn D. Echocardiographic particle image velocimetry: a novel technique for quantification of left ventricular blood vorticity pattern. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:86-94.
193. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Jahangir A, Yoshifuku S, Milosevic I and Belohlavek M. Left ventricular isovolumic flow sequence during sinus and paced rhythms: new insights from use of high-resolution Doppler and ultrasonic digital particle imaging velocimetry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:899-908.
194. Hong GR, Kim M, Pedrizzetti G and Vannan MA. Current clinical application of intracardiac flow analysis using echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2013;21:155-62.
195. Nyrenes SA, Fadnes S, Wigen MS, Mertens L and Lovstakken L. Blood speckle-tracking based on high-frame rate ultrasound imaging in pediatric cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:493-503.e5.
196. Markl M, Kilner PJ and Ebberts T. Comprehensive 4D velocity mapping of the heart and great vessels by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:7.
197. Fredriksson AG, Zajac J, Eriksson J, Dyverfeldt P, Bolger AF, Ebberts T and Carlhäll CJ. 4-D blood flow in the human right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301:H2344-50.
198. Bolger AF, Heiberg E, Karlsson M, Wigstrom L, Engvall J, Sigfridsson A, Ebberts T, Kvitting JP, Carlhall CJ and Wranne B. Transit of blood flow through the human left ventricle mapped by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9:741-747.

199. Eriksson J, Carlhall CJ, Dyverfeldt P, Engvall J, Bolger AF and Ebbers T. Semi-automatic quantification of 4D left ventricular blood flow. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:9.
200. Eriksson J, Dyverfeldt P, Engvall J, Bolger AF, Ebbers T and Carlhall CJ. Quantification of presystolic blood flow organization and energetics in the human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300:H2135-41.
201. Eriksson J, Bolger AF, Ebbers T and Carlhall CJ. Four-dimensional blood flow-specific markers of LV dysfunction in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:417-24.
202. Markl M, Geiger J, Stiller B and Arnold R. Impaired continuity of flow in congenital heart disease with single ventricle physiology. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12:87-90.
203. Wigstrom L, Ebbers T, Fyrenius A, Karlsson M, Engvall J, Wranne B and Bolger AF. Particle trace visualization of intracardiac flow using time-resolved 3D phase contrast MRI. *Magn Reson Med.* 1999;41:793-799.
204. Markl M, Geiger J, Kilner PJ, Föll D, Stiller B, Beyersdorf F, Arnold R and Frydrychowicz A. Time-resolved three-dimensional magnetic resonance velocity mapping of cardiovascular flow paths in volunteers and patients with Fontan circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39:206-12.
205. Geiger J, Markl M, Jung B, Grohmann J, Stiller B, Langer M and Arnold R. 4D-MR flow analysis in patients after repair for tetralogy of Fallot. *Eur Radiol.* 2011;21:1651-7.
206. Harloff A, Mirzaee H, Lodemann T, Hagenlocher P, Wehrum T, Stuplich J, Hennemuth A, Hennig J, Grundmann S and Vach W. Determination of aortic stiffness using 4D flow cardiovascular magnetic resonance - a population-based study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20:43.
207. Rodríguez-Palomares JF, Dux-Santoy L, Guala A, Kale R, Maldonado G, Teixidó-Turà G, Galian L, Huguet M, Valente F, Gutiérrez L, González-Alujas T, Johnson KM, Wieben O, García-Dorado D and Evangelista A. Aortic flow patterns and wall shear stress maps by 4D-flow cardiovascular magnetic resonance in the assessment of aortic dilatation in bicuspid aortic valve disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20:28.
208. Stankovic Z, Allen BD, Garcia J, Jarvis KB and Markl M. 4D flow imaging with MRI. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4:173-92.

209. Kheyfets VO, Schafer M, Podgorski CA, Schroeder JD, Browning J, Hertzberg J, Buckner JK, Hunter KS, Shandas R and Fenster BE. 4D magnetic resonance flow imaging for estimating pulmonary vascular resistance in pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44:914-22.
210. Alvarez A, Martinez V, Pizarro G, Recio M and Cabrera J. Clinical use of 4D flow MRI for quantification of aortic regurgitation. *Open Heart*. 2020;7:e001158.
211. Garg P, Swift AJ, Zhong L, Carlhäll CJ, Ebbers T, Westenberg J, Hope MD, Bucciarelli-Ducci C, Bax JJ and Myerson SG. Assessment of mitral valve regurgitation by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:298-312.
212. Bellhouse BJ and Bellhouse FH. Fluid mechanics of the mitral valve. *Nature*. 1969;224:615-6.
213. Kim WY, Walker PG, Pedersen EM, Poulsen JK, Oyre S, Houlind K and Yoganathan AP. Left ventricular blood flow patterns in normal subjects: a quantitative analysis by three-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:224-38.
214. Rodevand O, Bjornerheim R, Edvardsen T, Smiseth OA and Ihlen H. Diastolic flow pattern in the normal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:500-7.
215. Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H and Hisada T. Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method. *Biophys J*. 2004;87:2074-85.
216. Cheng Y, Oertel H and Schenkel T. Fluid-structure coupled CFD simulation of the left ventricular flow during filling phase. *Ann Biomed Eng*. 2005;33:567-76.
217. Oertel H, Spiegel K and Donisi S. *Modelling the human cardiac fluid mechanics*. Karlsruhe: Universität Karlsruhe; 2006.
218. Cooke J, Hertzberg J, Boardman M and Shandas R. Characterizing vortex ring behavior during ventricular filling with Doppler echocardiography: an in vitro study. *Ann Biomed Eng*. 2004;32:245-56.
219. Pierrakos O and Vlachos PP. The effect of vortex formation on left ventricular filling and mitral valve efficiency. *J Biomech Eng*. 2006;128:527-39.
220. Abe H, Caracciolo G, Kheradvar A, Pedrizzetti G, Khandheria BK, Narula J and Sengupta PP. Contrast echocardiography for assessing left ventricular vortex strength in heart failure: a prospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1049-60.

221. Arvidsson PM, Kovacs SJ, Toger J, Borgquist R, Heiberg E, Carlsson M and Arheden H. Vortex ring behavior provides the epigenetic blueprint for the human heart. *Sci Rep*. 2016;6:22021.
222. Toger J, Kanski M, Arvidsson PM, Carlsson M, Kovacs SJ, Borgquist R, Revstedt J, Soderlind G, Arheden H and Heiberg E. Vortex-ring mixing as a measure of diastolic function of the human heart: Phantom validation and initial observations in healthy volunteers and patients with heart failure. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43:1386-97.
223. Pedrizzetti G and Domenichini F. Nature optimizes the swirling flow in the human left ventricle. *Phys Rev Lett*. 2005;95:108101.
224. Charonko JJ, Kumar R, Stewart K, Little WC and Vlachos PP. Vortices formed on the mitral valve tips aid normal left ventricular filling. *Ann Biomed Eng*. 2013;41:1049-61.
225. Hendabadi S, Bermejo J, Benito Y, Yotti R, Fernandez-Aviles F, del Alamo JC and Shadden SC. Topology of blood transport in the human left ventricle by novel processing of Doppler echocardiography. *Ann Biomed Eng*. 2013;41:2603-16.
226. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Womack MS and Glower DD. Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;284:H1064-H1072.
227. Pasipoularides A. Evaluation of right and left ventricular diastolic filling. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:623-39.
228. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Tuconi A and Glower DD. RV instantaneous intraventricular diastolic pressure and velocity distributions in normal and volume overload awake dog disease models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H1956-65.
229. Toger J, Kanski M, Carlsson M, Kovacs SJ, Soderlind G, Arheden H and Heiberg E. Vortex ring formation in the left ventricle of the heart: analysis by 4D flow MRI and Lagrangian coherent structures. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:2652-62.
230. Rossini L, Martinez-Legazpi P, Benito Y, Del Villar CP, Gonzalez-Mansilla A, Barrio A, Borja MG, Yotti R, Kahn AM, Shadden SC, Fernandez-Aviles F, Bermejo J and Del Alamo JC. Clinical assessment of intraventricular blood transport in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Meccanica*. 2017;52:563-576.
231. Shadden SC. Lagrangian Coherent Structures *Transport and Mixing in Laminar Flows*: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2011: 59-89.

232. Shortland AP, Black RA, Jarvis JC, Henry FS, Iudicello F, Collins MW and Salmons S. Formation and travel of vortices in model ventricles: application to the design of skeletal muscle ventricles. *J Biomech.* 1996;29:503-11.
233. Seo JH and Mittal R. Effect of diastolic flow patterns on the function of the left ventricle. *Physics of Fluids.* 2013;25:110801.
234. Hong GR, Pedrizzetti G, Tonti G, Li P, Wei Z, Kim JK, Baweja A, Liu S, Chung N, Houle H, Narula J and Vannan MA. Characterization and quantification of vortex flow in the human left ventricle by contrast echocardiography using vector particle image velocimetry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:705-17.
235. Mohiaddin RH. Flow patterns in the dilated ischemic left ventricle studied by MR imaging with velocity vector mapping. *J Magn Reson Imaging.* 1995;5:493-8.
236. Suwa K, Saitoh T, Takehara Y, Sano M, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Satoh H, Sugiyama M, Wakayama T, Alley M, Sakahara H and Hayashi H. Intra-left ventricular flow dynamics in patients with preserved and impaired left ventricular function: Analysis with 3D cine phase contrast MRI (4D-Flow). *J Magn Reson Imaging.* 2016;44:1493-1503.
237. Stoll VM, Hess AT, Rodgers CT, Bissell MM, Dyverfeldt P, Ebbers T, Myerson SG, Carlhall CJ and Neubauer S. Left Ventricular Flow Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e008130.
238. Goliash G, Goscinska-Bis K, Caracciolo G, Nakabo A, Smolka G, Pedrizzetti G, Narula J and Sengupta PP. CRT improves LV filling dynamics: insights from echocardiographic particle imaging velocimetry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:704-13.
239. Pedrizzetti G, Martiniello AR, Bianchi V, D'Onofrio A, Caso P and Tonti G. Changes in electrical activation modify the orientation of left ventricular flow momentum: novel observations using echocardiographic particle image velocimetry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17:203-9.
240. Benito Y, Martinez-Legazpi P, Rossini L, Perez Del Villar C, Yotti R, Martin Peinador Y, Rodriguez-Perez D, Desco MM, Medrano C, Antoranz JC, Fernandez-Aviles F, Del Alamo JC and Bermejo J. Age-dependence of flow homeostasis in the left ventricle. *Front Physiol.* 2019;10:485.
241. Rossini L, Martinez-Legazpi P, Benito Y, Pérez del Villar C, Gonzalez-Mansilla A, Barrio A, Borja M-G, Yotti R, Kahn AM, Shadden SC, Fernández-Avilés F, Bermejo J

- and del Álamo JC. Clinical assessment of intraventricular blood transport in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Meccanica*. 2016;1-14.
242. Black IW, Hopkins AP, Lee LC and Walsh WF. Left atrial spontaneous echo contrast: a clinical and echocardiographic analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:398-404.
243. Mikell FL, Asinger RW, Elspeger KJ, Anderson WR and Hodges M. Regional stasis of blood in the dysfunctional left ventricle: echocardiographic detection and differentiation from early thrombosis. *Circulation*. 1982;66:755-63.
244. Merino A, Hauptman P, Badimon L, Badimon JJ, Cohen M, Fuster V and Goldman M. Echocardiographic "smoke" is produced by an interaction of erythrocytes and plasma proteins modulated by shear forces. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1661-8.
245. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B and Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1807-12.
246. Shen WF, Tribouilloy C, Rida Z, Peltier M, Choquet D, Rey JL and Lesbre JP. Clinical significance of intracavitary spontaneous echo contrast in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 1996;87:141-6.
247. Mahajan N, Ganguly J, Simegn M, Bhattacharya P, Shankar L, Madhavan R, Chaturvedi S, Ramappa P and Afonso L. Predictors of stroke in patients with severe systolic dysfunction in sinus rhythm: role of echocardiography. *Int J Cardiol*. 2010;145:87-9.
248. Kozdag G, Ertas G, Sahin T, Kilic T, Agacdiken A, Bildirici U, Vural A and Ural D. Dilated cardiomyopathy, spontaneous echo contrast in the aorta and embolic events. *Acta Cardiol*. 2010;65:9-14.
249. Mathur S and Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomed Rep*. 2017;7:3-5.
250. Rodríguez-González E, Martínez-Legazpi P, Mombiela T, González-Mansilla A, Delgado-Montero A, Guzmán-De-Villoria JA, Díaz-Otero F, Prieto-Arévalo R, Juárez M, García Del Rey MDC, Fernández-García P, Flores Ó, Postigo A, Yotti R, García-Villalba M, Fernández-Avilés F, Álamo JCD and Bermejo J. Stasis imaging predicts the risk of cardioembolic events related to acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2024.

251. Hendabadi S, Martinez-Legazpi P, Benito Y, Bermejo J, del Alamo JC and Shadden SC. Influence of heart rate and atrioventricular delays on vortex evolution and blood transport inside the left ventricle. *APS 66th Annual Meeting of the Division of Fluid Dynamics*. 2013.
252. Rossini L, Martinez-Legazpi P, Vu V, Fernandez-Friera L, Perez Del Villar C, Rodriguez-Lopez S, Benito Y, Borja MG, Pastor-Escuredo D, Yotti R, Ledesma-Carbayo MJ, Kahn AM, Ibanez B, Fernandez-Aviles F, May-Newman K, Bermejo J and Del Alamo JC. A clinical method for mapping and quantifying blood stasis in the left ventricle. *J Biomech*. 2016;49:2152-2161.
253. Son JW, Park WJ, Choi JH, Houle H, Vannan MA, Hong GR and Chung N. Abnormal left ventricular vortex flow patterns in association with left ventricular apical thrombus formation in patients with anterior myocardial infarction: a quantitative analysis by contrast echocardiography. *Circ J*. 2012;76:2640-6.
254. Harfi TT, Seo JH, Yasir HS, Welsh N, Mayer SA, Abraham TP, George RT and Mittal R. The E-wave propagation index (EPI): A novel echocardiographic parameter for prediction of left ventricular thrombus. Derivation from computational fluid dynamic modeling and validation on human subjects. *Int J Cardiol*. 2017;227:662-667.
255. Garg P, van der Geest RJ, Swoboda PP, Crandon S, Fent GJ, Foley JRJ, Dobson LE, Al Musa T, Onciul S, Vijayan S, Chew PG, Brown LAE, Bissell M, Hassell M, Nijveldt R, Elbaz MSM, Westenberg JJM, Dall'Armellina E, Greenwood JP and Plein S. Left ventricular thrombus formation in myocardial infarction is associated with altered left ventricular blood flow energetics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20:108-117.
256. Van Dantzig JM, Delemarre BJ, Bot H, Koster RW and Visser CA. Doppler left ventricular flow pattern versus conventional predictors of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1341-6.
257. Goldberg I, Auriel E, Russell D and Korczyn AD. Microembolism, silent brain infarcts and dementia. *J Neurol Sci*. 2012;322:250-3.
258. von Bary C, Deneke T, Arentz T, Schade A, Lehrmann H, Fredersdorf S, Baldaranov D, Maier L and Schlachetzki F. Online Measurement of Microembolic Signal Burden by Transcranial Doppler during Catheter Ablation for Atrial Fibrillation-Results of a Multicenter Trial. *Front Neurol*. 2017;8:131.

259. Vu V, Rossini L, Montes R, Campos J, Moon J, Martinez-Legazpi P, Bermejo J, Del Alamo JC and May-Newman K. Mitral valve prosthesis design affects hemodynamic stasis and shear in the dilated left ventricle. *Ann Biomed Eng.* 2019;47:1265-1280.
260. Reider C, Moon J, Ramesh V, Montes R, Campos J, Herold B, Martinez-Legazpi P, Rossini L, del Alamo JC, Dembitsky W and May-Newman K. Intraventricular thrombus formation in the LVAD-assisted heart studied in a mock circulatory loop. *Meccanica.* 2017;52:515-528.
261. Otani T, Al-Issa A, Pourmorteza A, McVeigh ER, Wada S and Ashikaga H. A Computational Framework for Personalized Blood Flow Analysis in the Human Left Atrium. *Ann Biomed Eng.* 2016;44:3284-3294.
262. García-Isla G, Olivares AL, Silva E, Nuñez-Garcia M, Butakoff C, Sanchez-Quintana D, H GM, Freixa X, Noailly J, De Potter T and Camara O. Sensitivity analysis of geometrical parameters to study haemodynamics and thrombus formation in the left atrial appendage. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2018:e3100.
263. Sanatkhani S, Nedios S, Menon PG, Bollmann A, Hindricks G and Shroff SG. Subject-Specific Calculation of Left Atrial Appendage Blood-Borne Particle Residence Time Distribution in Atrial Fibrillation. *Front Physiol.* 2021;12:633135.
264. Vella D, Monteleone A, Musotto G, Bosi GM and Burriesci G. Effect of the Alterations in Contractility and Morphology Produced by Atrial Fibrillation on the Thrombosis Potential of the Left Atrial Appendage. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology.* 2021;9.
265. Back S, Skoda I, Lantz J, Henriksson L, Karlsson LO, Persson A, Carlhall CJ and Ebbers T. Elevated atrial blood stasis in paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm: a patient-specific computational fluid dynamics study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1219021.
266. Noris M and Galbusera M. The complement alternative pathway and hemostasis. *Immunol Rev.* 2023;313:139-161.
267. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW and Weitz JI. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;109:569-79.
268. Tsai HM and Lian EC. Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1998;339:1585-94.

269. Kozdag G, Ciftci E, Vural A, Selekler M, Sahin T, Ural D, Kahraman G, Agacdiken A, Demirci A, Komsuoglu S, Komsuoglu B and Fici F. Silent cerebral infarction in patients with dilated cardiomyopathy: echocardiographic correlates. *Int J Cardiol.* 2006;107:376-81.
270. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W and Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
271. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S and Nagel E. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR): Board of Trustees Task Force on Standardized Post-Processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2020;22:19.
272. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J and Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
273. Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
274. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS and Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *Jama.* 1993;269:2386-91.
275. Beck AT, Steer RA, Ball R and Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess.* 1996;67:588-97.
276. Esmaily-Moghadam M, Hsia TY and Marsden AL. A non-discrete method for computation of residence time in fluid mechanics simulations. *Phys Fluids.* 2013;25.
277. Mangual JO, Domenichini F and Pedrizzetti G. Describing the highly three dimensional Right Ventricle flow. *Ann Biomed Eng.* 2012;40:1790-801.
278. Tarbell JM. Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. *Annu Rev Biomed Eng.* 2003;5:79-118.
279. Weinsaft JW, Kim HW, Shah DJ, Klem I, Crowley AL, Brosnan R, James OG, Patel MR, Heitner J, Parker M, Velazquez EJ, Steenbergen C, Judd RM and Kim RJ.

- Detection of left ventricular thrombus by delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance prevalence and markers in patients with systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:148-57.
280. Weinsaft JW, Kim HW, Crowley AL, Klem I, Shenoy C, Van Assche L, Brosnan R, Shah DJ, Velazquez EJ, Parker M, Judd RM and Kim RJ. LV thrombus detection by routine echocardiography: insights into performance characteristics using delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:702-12.
281. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, Stillman AE, Grimm RA, Lieber ML, Weaver JA, Smedira NG and White RD. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *Am Heart J.* 2006;152:75-84.
282. Mollet NR, Dymarkowski S, Volders W, Wathiong J, Herbots L, Rademakers FE and Bogaert J. Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease. *Circulation.* 2002;106:2873-6.
283. Thanigaraj S, Schechtman KB and Pérez JE. Improved echocardiographic delineation of left ventricular thrombus with the use of intravenous second-generation contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:1022-6.
284. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, Ma CL, Codella NC, Kukar N, Alaref S, Kim RJ and Devereux RB. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus: A Gatekeeper for Thrombus Evaluation by Delayed Enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:505-15.
285. Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani MA, Lucas C and Bordet R. Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *J Neurol.* 2002;249:507-17.
286. Eguchi K, Kario K and Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke.* 2003;34:2471-4.
287. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications.* 2001;15:44-54.
288. Kim JA, Montagnani M, Koh KK and Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation.* 2006;113:1888-904.

289. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-54.
290. Neskovic AN, Marinkovic J, Bojic M and Popovic AD. Predictors of left ventricular thrombus formation and disappearance after anterior wall myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1998;19:908-16.
291. Nayak D, Aronow WS, Sukhija R, McClung JA, Monsen CE and Belkin RN. Comparison of frequency of left ventricular thrombi in patients with anterior wall versus non-anterior wall acute myocardial infarction treated with antithrombotic and antiplatelet therapy with or without coronary revascularization. *Am J Cardiol*. 2004;93:1529-30.
292. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R, Shah AM and Jensen JS. Global Longitudinal Strain by Echocardiography Predicts Long-Term Risk of Cardiovascular Morbidity and Mortality in a Low-Risk General Population: The Copenhagen City Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10.
293. Olsen FJ, Pedersen S, Galatius S, Fritz-Hansen T, Gislason G and Biering-Sørensen T. Association between regional longitudinal strain and left ventricular thrombus formation following acute myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:1271-1281.
294. Kim J, Rodriguez-Diego S, Srinivasan A, Brown RM, Pollie MP, Di Franco A, Goldberg SR, Siden JY, Ratcliffe MB, Levine RA, Devereux RB and Weinsaft JW. Echocardiography-quantified myocardial strain-a marker of global and regional infarct size that stratifies likelihood of left ventricular thrombus. *Echocardiography*. 2017;34:1623-1632.
295. Choi UL, Park JH, Sun BJ, Oh JK, Seong SW, Lee JH, Choi SW, Jeong JO, Kwon IS and Seong IW. Impaired left ventricular diastolic function is related to the formation of left ventricular apical thrombus in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2018;33:447-452.
296. Duus LS, Pedersen S, Ravnkilde K, Galatius S, Fritz-Hansen T, Biering-Sørensen T and Olsen FJ. Association between the E-wave propagation index and left ventricular thrombus formation after ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021;326:213-219.
297. Chandrasekaran K, Ross J, Jr., Covallesky VA, Kresh JY and Mintz GS. Two-dimensional echocardiographic visualization of turbulent intracardiac blood flow across the stenotic mitral valve. *Am Heart J*. 1989;118:625-7.

298. Riza Erbay A, Turhan H, Aksoy Y, Senen K and Yetkin E. Activation of coagulation system in dilated cardiomyopathy: comparison of patients with and without left ventricular thrombus. *Coron Artery Dis*. 2004;15:265-8.
299. Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG and Lip GY. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:3141-5.
300. Krishnamoorthy S, Khoo CW, Lim HS, Lane DA, Pignatelli P, Basili S, Violi F and Lip GY. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a 'real-world' community cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1032-8.
301. Ammash N, Konik EA, McBane RD, Chen D, Tange JI, Grill DE, Herges RM, McLeod TG, Friedman PA and Wysokinski WE. Left atrial blood stasis and Von Willebrand factor-ADAMTS13 homeostasis in atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31:2760-6.
302. Uemura T, Kaikita K, Yamabe H, Soejima K, Matsukawa M, Fuchigami S, Tanaka Y, Morihisa K, Enomoto K, Sumida H, Sugiyama S and Ogawa H. Changes in plasma von Willebrand factor and ADAMTS13 levels associated with left atrial remodeling in atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2009;124:28-32.
303. Ntaios G, Vemmos K and Lip GY. Oral anticoagulation versus antiplatelet or placebo for stroke prevention in patients with heart failure and sinus rhythm: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2019;14:856-861.
304. Siostrzonek P, Koppensteiner R, Gössinger H, Zangeneh M, Heinz G, Kreiner G, Stümpflen A, Buxbaum P, Ehringer H and Mösslacher H. Hemodynamic and hemorheologic determinants of left atrial spontaneous echo contrast and thrombus formation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1993;125:430-4.
305. Meyers BA, Zhang J, Nyce J, Loke YH and Vlachos PP. Enhanced echocardiographic assessment of intracardiac flow in congenital heart disease. *PLoS One*. 2024;19:e0300709.