

REVISIÓN

Infarto cerebral embólico de origen no determinado: más allá de la fibrilación auricular



A. Arauz^{a,b,✉}, C. Arteaga^a, C. Zapata-Gómez^a, C. Ramos-Ventura^a, B. Méndez^a, R. Otiniano-Sifuentes^a, S. Haseeb^b, R. González-Oscoy^a y A. Baranchuk^b

^a Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

^b Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá

Recibido el 27 de noviembre de 2018; aceptado el 3 de marzo de 2019

Accesible en línea el 4 mayo 2019

PALABRAS CLAVE

Infarto cerebral embólico de origen no determinado; Cardiopatía atrial; Recurrencia

Resumen

Introducción: El infarto cerebral embólico de origen no determinado (ESUS por sus siglas en inglés) representa el 25% de todos los infartos cerebrales y solo el 30% se asocia con fibrilación auricular (FA) paroxística. Existen diferentes hallazgos bioquímicos, electro y ecocardiográficos que sugieren daño auricular izquierdo y aumento del riesgo de embolismo en ausencia de FA o *flutter* auricular clínicamente documentados. En la presente revisión analizamos la evidencia disponible sobre cardiopatía atrial o enfermedad auricular, su implicación en el ESUS y su identificación mediante marcadores electrocardiográficos, ecocardiográficos y séricos y sus posibles implicaciones terapéuticas.

Desarrollo: Se realizó una búsqueda sistematizada a través de la fuente de información MEDLINE (PubMed), utilizando una estrategia diseñada con términos MeSH [ESUS] + [atrial cardiopathy] + [atrial fibrillation] + [interatrial block] + [treatment]. Se seleccionaron las publicaciones originales de estudios prospectivos, retrospectivos y de revisión consideradas como las más útiles. Se procedió a la lectura del texto completo y la bibliografía aportada en cada artículo.

Se incluyeron los factores epidemiológicos y demográficos de los pacientes ESUS, así como la evidencia reciente relacionada con su forma de presentación, pronóstico y factores asociados con recurrencia y mortalidad. Se revisó la contribución de la presencia de cardiopatía auricular previo a la documentación de FA y las variables clínicas, electro y ecocardiográficas, así como los marcadores bioquímicos asociados con su desarrollo y su contribución como fuente potencial de embolismo cerebral.

✉ Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Antonio.arauz@prodigy.net.mx (A. Arauz).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.008>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Embolic stroke of undetermined source;
Atrial cardiopathy;
Recurrence

Conclusiones: La búsqueda sistemática de alteraciones bioquímicas, electro y ecocardiográficas pueden ser de utilidad para identificar pacientes ESUS con mayor riesgo de recurrencia.
© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Embolic stroke of undetermined source: Beyond atrial fibrillation**Abstract**

Introduction: Embolic stroke of undetermined source (ESUS) accounts for 25% of all cerebral infarcts; only 30% are associated with paroxysmal atrial fibrillation (AF). Various biochemical, electrocardiographic, and echocardiographic findings may suggest left atrial damage and increased risk of embolism in the absence of clinically documented AF or atrial flutter. In this review, we analyse the available evidence on atrial cardiopathy or atrial disease, its involvement in ESUS, and its identification through electrocardiographic, echocardiographic, and serum markers and its possible therapeutic implications.

Development: A systematic search was conducted on MEDLINE (PubMed) using the following MeSH terms: MeSH [ESUS] + [atrial cardiopathy] + [atrial fibrillation] + [interatrial block] + [treatment]. We selected what we considered to be the most useful original prospective or retrospective studies and systematic reviews. We then read the full texts of the articles and checked the references cited in each article.

We analyse epidemiological and demographic variables of patients with ESUS, as well as recent evidence related to presentation and prognosis and factors associated with recurrence and mortality. We review the contribution of atrial cardiopathy diagnosis prior to the detection of AF and the clinical, electrocardiographic, and echocardiographic variables and the biochemical markers associated with its development and its potential contribution to cerebral embolism.

Conclusions: The systematic search of biochemical and electrocardiographic, and echocardiographic alterations can be useful to identify ESUS patients at higher risk of recurrence.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Hasta el 25% de los infartos cerebrales (IC) se consideran de etiología no conocida o criptogénicos. La mayoría de ellos pueden obedecer a un origen embólico, aunque no se logre objetivar su fuente. El constructo clínico de infarto embólico de origen no determinado (ESUS por sus siglas en inglés), comprende a los IC no lacunares, con características clínicas y radiológicas sugestivas de embolismo, pero sin una fuente cardioembólica evidente¹ (tablas 1 y 2). Hasta un 30% de ESUS pueden asociarse con fibrilación auricular (FA) paroxística, pero en los casos restantes, no se logra documentar la causa o su asociación con FA^{2,3}.

A partir de su descripción en 2014 diferentes series muestran una frecuencia de ESUS que va del 9% al 25% (media de 17%) de todos los IC; con edad promedio de presentación de 65 años, predominio en hombres (60%) y con menor frecuencia de factores de riesgo vascular tradicionales. Otras características de importancia son la menor gravedad de los déficits (mediana de NIHSS de 5) y la tasa de recurrencia es cercana al 4,5% en el seguimiento de 2 a 3 años. La mayoría de estos casos son tratados con antiagregantes plaquetarios⁴. [tabla 2](#)

Lo anterior sugiere que en los pacientes ESUS existen mecanismos posiblemente cardioembólicos, y que la ausencia de detección clínica de FA implicaría la necesidad de buscar otros predictores de riesgo o modificar las formas en que la FA pudiera ser detectada⁵. Así mismo, las estrategias de prevención secundaria al ser pacientes más jóvenes y con IC de menor severidad debieran ser reforzadas tratando de reducir su recurrencia. En la presente revisión analizamos la evidencia disponible sobre cardiopatía atrial o enfermedad auricular, su implicación en el ESUS y sus posibles consecuencias terapéuticas, así como su identificación mediante marcadores electrocardiográficos, ecocardiográficos y séricos.

Infarto embólico de origen no determinado. Características clínicas y de neuroimagen

Las características clínicas y radiológicas en los pacientes con ESUS parecen ser similares a las de los pacientes con IC cardioembólico. En una serie de 275 pacientes con ESUS el 74% presentó déficit neurológico máximo al inicio, y

Tabla 1 Criterios diagnósticos de ESUS

1. Infarto cerebral no lacunar detectado por TC o IRM^a
2. Ausencia de aterosclerosis extracraneal o intracraneal causando estenosis luminal $\geq 50\%$ en las arterias que irrigan al área de isquemia
3. Sin fuente de embolismo cardioembólico de alto riesgo^b
4. No se identificó otra causa específica de infarto cerebral (p. ej. arteritis, disección, migraña/vasoespasmo, uso indebido de drogas)

IRM: imagen de resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

^a Lacunar, definido como un infarto subcortical menor o igual a 1,5 cm ($\leq 2,0$ cm en difusión por IRM) en la dimensión más grande, incluso en imágenes de IRM ponderadas por difusión, y en la distribución de las arterias cerebrales pequeñas y penetrantes de los hemisferios cerebrales y puente; la visualización por TC usualmente requiere imágenes tardías mayores de 24-48 h después del inicio del accidente cerebrovascular.

^b Fibrilación auricular permanente o paroxística, *flutter* auricular sostenido, trombo intracardíaco, válvula cardíaca protésica, mixoma auricular u otros tumores cardíacos, estenosis mitral, infarto de miocardio reciente (< 4 semanas), fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 30%, vegetaciones valvulares o endocarditis infecciosa.

Fuente: Hart et al.¹; Hart et al.⁴.

Tabla 2 Evaluación diagnóstica de ESUS

TC o IRM cerebral
ECG de 12 derivaciones
Ecocardiograma transtorácico o transesofágico
Monitorización cardíaca ≥ 24 horas
Imagen de las arterias extracraneales e intracraneales que irrigan el área de isquemia cerebral (angiografía, angio-IRM, angio-TC o ultrasonido Doppler cervical y transcraneal)

IRM: imagen de resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

Fuente: Hart et al.¹; Diener et al.⁷⁰.

la imagen mostró lesiones isquémicas predominantemente corticales o múltiples córtico-subcorticales en diferentes territorios arteriales, con recanalización temprana y transformación hemorrágica⁶. Las tasas de recurrencia también son similares en pacientes ESUS e IC cardioembólico, aunque la mortalidad a largo plazo es menor, probablemente por la menor gravedad de los IC⁶⁻⁸.

La edad y la puntuación en las escalas de CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc parecen ser los mejores factores de predicción en pacientes ESUS. El riesgo de recurrencia se incrementa 3 veces, y el de mortalidad 8 veces en mayores de 80 años comparados con los menores de 60 años^{9,10}. El grupo de pacientes con alto riesgo evaluados por CHA₂DS₂-VASc tiene aproximadamente 3 veces más riesgo de recurrencia y 13 veces más riesgo de muerte comparados con pacientes de bajo riesgo¹¹.

Infarto embólico de origen no determinado y fibrilación auricular

La búsqueda sistemática de FA tiene un impacto terapéutico importante; en ausencia de FA o de una fuente cardioembólica clara la recomendación actual de las diferentes guías de tratamiento es el uso de antiagregantes plaquetarios, mientras que si se documenta FA u otra fuente potencial de embolismo cardíaco se recomienda el uso de anticoagulantes orales¹²⁻¹⁴.

Existe una clara relación entre la duración de la monitorización cardíaca y la detección de FA¹⁵; en el electrocardiograma de admisión la frecuencia de detección es del 3%, en la telemetría hospitalaria de 5% a 8%; en la monitorización Holter de 24 a 48 horas de 3% a 6%; con telemetría ambulatoria del 16% y con dispositivos cardíacos implantables (DCI) su detección se incrementa hasta el 30%^{2,3,16}.

En el estudio CRYSTAL-AF la detección de FA en pacientes con IC criptogénico reutilizando los registros endocavitarios almacenados en el DCI permitió la detección de FA en 8,9% vs. 1,4% en pacientes con electrocardiograma convencional (HR: 6,4; IC 95%: 1,9-21,7; $p < 0,001$). La tasa de detección se incrementó a 12,4% en el grupo DCI cuando la monitorización se prolongó a 12 meses (HR: 7,3; IC 95%: 2,6-20,8; $p < 0,001$)². En el estudio EMBRACE 572 pacientes con IC criptogénico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos, sin FA conocida, fueron aleatorizados a monitorización cardíaca no invasiva durante 30 días (grupo intervención) vs. monitorización convencional durante 24 horas (grupo control). Se detectó FA ≥ 30 segundos en 16,1% vs. 3,2% respectivamente ($p < 0,001$). El número necesario a estudiar fue de 8, para detectar un nuevo caso de FA. En el análisis secundario se detectó FA $\geq 2,5$ minutos en el 9,9% en el grupo intervención vs. 2,5% en el grupo control ($p < 0,001$)³.

Cardiopatía auricular

La falta de una asociación temporal entre FA y ESUS, aun después de múltiples estudios de monitorización cardíaca¹⁷, ha llevado a una reevaluación de la naturaleza de esta relación y al planteamiento del tromboembolismo originado de la aurícula izquierda (AI) en ausencia de FA^{18,19}. La cardiopatía auricular (CA) indica mayor riesgo de presentar FA e IC en pacientes donde la FA no ha sido demostrada y todos los elementos utilizados para determinar el ritmo cardíaco (ECG, Holter, monitor de eventos, tiras de registro del monitor, etc.) han indicado ritmo sinusal. La CA supone marcadores de anormalidad anatómica y funcional de la AI, que se engloban en 3 grupos: electrocardiográficos (fuerza terminal de la onda P en V1, episodios de taquiarritmia auricular subclínica, extrasístoles auriculares y bloqueo

interauricular)¹⁹⁻²⁴; ecocardiográficos (tamaño, volumen y/o función de la AI)²⁵⁻²⁷ y biomarcadores (troponina cardíaca, NT-proBNP y factor de Von Willebrand)²⁸⁻³¹.

Es posible que la CA pueda producir tromboembolismo antes de que se traduzca en FA, por lo que en lugar de considerar a la FA como la causa necesaria y suficiente del riesgo, parece más útil considerar la FA y el tromboembolismo como manifestaciones comunes de una cardiopatía auricular subyacente. Por lo anterior, el concepto de CA podría proveer una mejor comprensión de los mecanismos del infarto tipo ESUS y mejorar las estrategias de prevención secundaria^{18,32,34}.

Marcadores electrocardiográficos de cardiopatía auricular

Fuerza terminal de la onda P en V1

La fuerza terminal de la onda P en V1 (FTPV1) mide la conducción eléctrica a través de las aurículas. Fue descrita por Morris et al. como un signo electrocardiográfico de afectación de la AI²¹. Su prolongación refleja cambios en la AI que alteran su conducción eléctrica debido a fibrosis, hipertrofia o presiones elevadas de llenado³⁵. Se sugiere como un marcador predictor de FA²². La prolongación de FTPV1 refleja cardiopatía auricular subyacente que puede predisponer a eventos embólicos, incluso en ausencia de FA^{19,23,33,36}.

Episodios de taquiarritmia auricular subclínica

Un subanálisis del estudio *ASymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial* (ASSERT) investigó la relevancia de los episodios de taquiarritmia auricular subclínica (ETASC) detectada por un DCI, definidas como episodios de frecuencia auricular > 190 latidos/minuto y duración > 6 minutos; los cuales se asociaron con un incremento del riesgo de FA clínica (HR: 5,56; IC 95%: 3,78-8,17; $p < 0,001$) y de IC o embolismo sistémico cuando se detectaron durante los 3 primeros meses de monitorización en comparación con los que no presentaron ETASC (HR: 2,49; IC 95%: 1,28-4,85; $p = 0,007$). Así mismo, en el análisis dependiente de tiempo que incluyó todos los ETASC > 6 minutos, en comparación con la ausencia de ETASC, se asoció con un incremento del riesgo de IC o embolismo sistémico (HR: 1,76; IC 95%: 0,99-3,11; $p = 0,05$)²⁰.

Ziegler et al. incluyeron 1.368 pacientes del estudio *The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable Device Diagnostics and Stroke Risk*, con DCI sin antecedente de FA, IC o AIT, el cual mostró un 30% de incidencia de FA (registro de TA/FA > 5 min en un día) en un seguimiento de $1,1 \pm 0,7$ años, independientemente de los factores de riesgo para IC medidos por CHADS₂, cuando se analizaron factores de riesgo en relación con la carga TA/FA > 6 horas se encontró aumento significativo de FA (12%, 15% y 18% con CHA₂DS₂-VASc intermedio, alto y muy alto riesgo, respectivamente, $p = 0,04$)^{37,38}. Daoud et al. en un análisis de un subgrupo de *The Relationship Between Daily Atrial Tachyarrhythmia Burden From Implantable*

Device Diagnostics and Stroke Risk, concluyeron que la relación temporal de IC o embolismo sistémico en pacientes con DCI podría involucrar otros mecanismos de cardioembolismo diferentes a TA³⁹.

En pacientes ESUS los ETASC conllevan un riesgo elevado de tromboembolismo. Sin embargo, hasta ahora no se ha determinado el riesgo de recurrencia de IC en relación con los ETASC, ni se ha establecido una indicación precisa de anticoagulación en estos casos.

Síndrome de Bayés

El síndrome de Bayés se refiere a la asociación de arritmias supraventriculares, particularmente FA, con bloqueo interauricular (BIA). Bayés et al. clasificaron al BIA como parcial cuando la duración de la onda P es ≥ 120 ms, con una morfología mellada y avanzado (BIAa) cuando la onda P es ≥ 120 ms y tiene un patrón bifásico en las derivaciones II, III y aVF, resultado de una activación retrógrada caudocraneal de la AI²⁴ (fig 1.). Yogesh et al. siguieron por 16 ± 23 meses a 308 pacientes que desarrollaron FA y 308 pacientes que se mantuvieron con ritmo sinusal, encontrando una frecuencia de BIA de 52% vs. 18% respectivamente⁴⁰.

Bayés et al. encontraron también, en una muestra de 32 pacientes con BIAa, que en aquellos que recibían antiarrítmicos (50%) por un periodo de 18 meses la incidencia de arritmias supraventriculares disminuyó significativamente (93,7% vs. 25%)⁴¹. El BIAa se asocia con recurrencia en pacientes tratados por FA a un año posterior a la cardioversión farmacológica (OR: 18,4; independientemente del fármaco utilizado)⁴²; y la presencia de BIAa previo a la ablación de venas pulmonares se asocia a riesgo elevado de recurrencia de FA postratamiento⁴³.

Así mismo, el BIAa es un predictor de alto riesgo para FA de reciente inicio posterior a la ablación exitosa del istmo cavotricuspidé en pacientes con *flutter* auricular típico⁴⁴ y un predictor independiente de FA de reciente inicio en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva avanzada posterior a resincronización cardíaca⁴⁵. Existen diferentes escenarios clínicos en los que el BIAa puede ser encontrado, como en dilatación auricular y edad avanzada, ya que es considerado un fenómeno degenerativo (prevalencia 5,4% en < 20 años vs. 60% en > 50 años)^{43,44,46,47}; diabetes, síndrome de apnea obstructiva del sueño y síndrome metabólico⁴⁸.

La presencia de BIAa fortalece la hipótesis sobre la enfermedad auricular izquierda como un factor independiente de IC⁴⁹, por lo que el diagnóstico temprano y apropiado del síndrome de Bayés es necesario, ya que estos pacientes posiblemente requieran terapia antiarrítmica y antitrombótica preventiva⁴⁷.

Marcadores ecocardiográficos

Morfología de orejuela izquierda

La orejuela izquierda (OI) es un remanente embriológico primordial de la AI que funciona como depósito durante condiciones de sobrecarga de fluido²⁵. Es la principal fuente de trombos cardíacos en la FA, debido a la estasis sanguínea

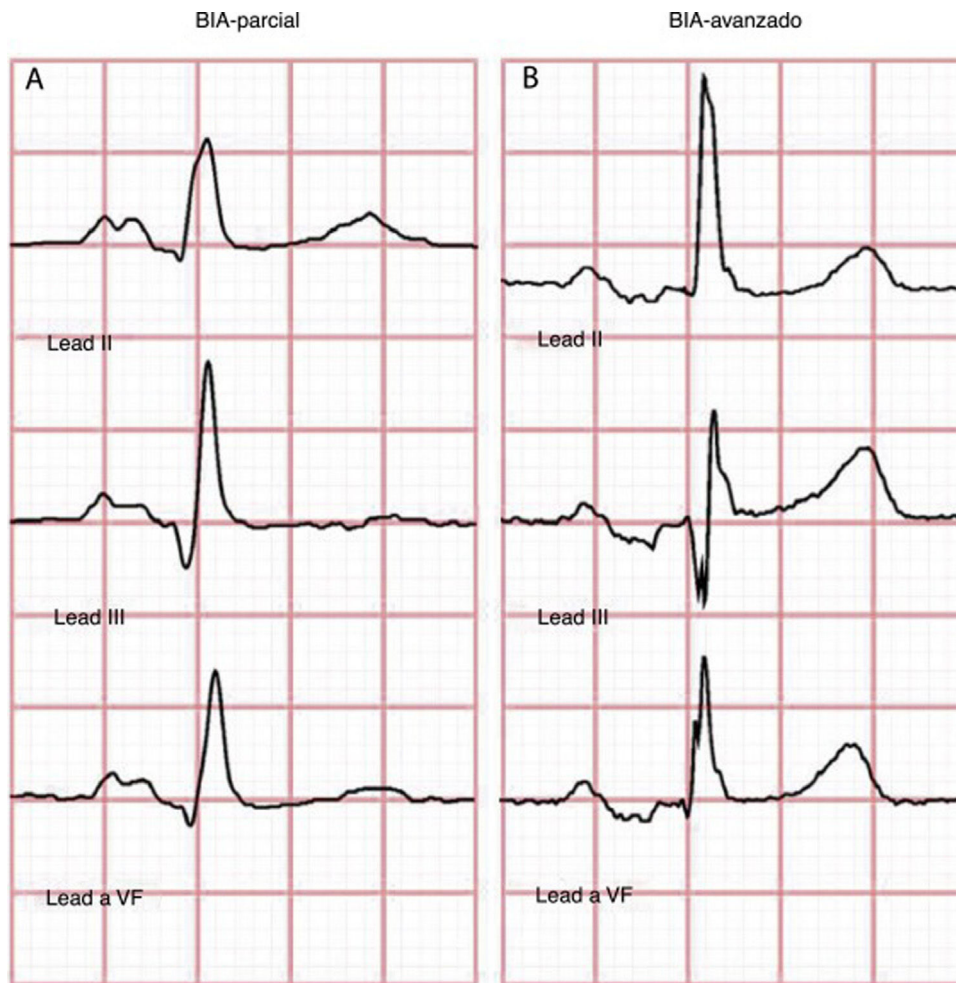


Figura 1 Bloqueos interauriculares.

Panel A: bloqueo interauricular parcial (onda P > 120 ms).

Panel B: bloqueo interauricular avanzado (onda P > 120 ms + morfología bifásica en la cara inferior: derivaciones II, III y aVF).

que condiciona su morfología⁵⁰. Manning et al. reportaron que hasta el 98% de los trombos auriculares producidos durante la FA derivan de la OI⁵¹. Anselmino et al., en un estudio retrospectivo multicéntrico de 359 pacientes con FA, estudiados con imagen por resonancia magnética cerebral y cardíaca, categorizaron la morfología de la OI en 4 tipos: ala de pollo, coliflor, cactus y manga de viento. Se detectó lesión isquémica cerebral silente en 295 (84,8%) pacientes, con una mediana de 23 lesiones. La población estudiada fue estratificada en cuartiles de acuerdo al número de lesiones: ≤ 6 , de 7 a 23, de 24 a 43 y ≥ 44 . La carga de lesiones cerebrales isquémicas silentes se relacionó con la morfología de la OI⁵⁰. La morfología tipo coliflor se relacionó con un mayor número de lesiones cerebrales^{26,50}. De forma similar, Di Biase et al. encontraron que la morfología de ala de pollo tiene un 79% menos probabilidad de un IC o AIT (OR: 0,21, IC 95%: 0,05-0,91, $p=0,036$)²⁵.

Los hallazgos de los estudios previos sugieren que en pacientes ESUS la morfología de OI no-ala de pollo podría incrementar el riesgo de eventos embólicos, y podría ser un marcador ecocardiográfico que permita identificar pacientes con mayor riesgo de recurrencia^{25,26}.

Tamaño de la aurícula izquierda

El crecimiento de la AI se asocia con eventos embólicos, independientemente de la presencia de FA. Radwan et al., en un estudio de 64 pacientes con FA estudiados con ecocardiograma transtorácico y transesofágico, encontraron que el diámetro anteroposterior auricular indexado con corte de 3 cm^2 (OR: 7,5, IC 95%: 1,24-45,2, $p=0,02$) y el volumen elipsoide de AI con corte de $42 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ (OR: 6,5, IC 95%: 1,32-32,07, $p=0,02$) son los parámetros más precisos para predecir eventos tromboembólicos²⁷. Además del tamaño, la fibrosis de la AI se ha asociado también con mayor riesgo de tromboembolismo e IC⁵².

Biomarcadores séricos

Los biomarcadores de cardioembolismo buscan enfatizar un sustrato sistémico y auricular. Cada uno de ellos ha mostrado asociación con el riesgo de IC de tipo embólico, independiente de la presencia de FA. A continuación se detalla la

evidencia disponible para cada uno de los biomarcadores de cardiopatía auricular.

Troponina cardíaca

Se eleva en lesiones miocárdicas clínicas y subclínicas y en cardiopatía estructural⁵³. Entre el 5% y 34% de pacientes con IC presentan niveles elevados de troponina cardíaca (cTnT) de alta sensibilidad, sin presentar síntomas típicos ni evidencia electrocardiográfica de isquemia coronaria aguda^{54,55}. El estudio *TRoponin Elevation in Acute ischemic Stroke* encontró que el 24% de los pacientes con IC y elevación de troponina tenían una lesión coronaria causante, tanto de la isquemia miocárdica como del cardioembolismo, sugiriendo mecanismos alternativos de elevación de la cTnT en IC⁵⁶. Se ha observado también que la elevación de la cTnT está más fuertemente asociada con IC cardioembólico y ESUS^{28,29}.

Pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)

El NT-proBNP es otro biomarcador sérico de enfermedad cardíaca⁵⁷. Su valor elevado está asociado a la posibilidad de detectar FA en el seguimiento en pacientes con IC criptogénico³⁰ y cardioembólico⁵⁸⁻⁶⁰. En el estudio *The Atherosclerosis Risk in Communities* la combinación de niveles elevados de cTnT y NT-proBNP triplicó el riesgo de IC cardioembólico, siendo más fuerte la asociación para NT-proBNP⁶¹.

Factor de Von Willebrand

El factor Von Willebrand (FvW) desempeña un rol importante en los pasos iniciales de la formación de un trombo. En pacientes con enfermedad coronaria se ha establecido la relación entre niveles plasmáticos elevados de FvW y predisposición para aterosclerosis o trombosis, por lo que es considerado un marcador de disfunción endotelial⁶². Algunos estudios han demostrado su asociación con mayor riesgo de IC, especialmente con el de etiología cardioembólica y criptogénico⁶³⁻⁶⁵, lo que sugiere que los efectos protrombóticos de FvW son independientes de aterosclerosis-inflamación o daño endotelial³¹. Sin embargo, la evidencia es escasa y el mecanismo parece ser diferente al de la cardiopatía auricular.

Horizontes terapéuticos

El manejo óptimo de los pacientes ESUS es incierto, y hasta ahora la mayoría de ellos reciben antiagregantes plaquetarios. El beneficio de la anticoagulación, sin demostración de FA es incierto y ha sido sujeto de ensayos clínicos controlados. Mientras que en pacientes con recurrencia de ESUS el uso empírico de anticoagulantes parece ser razonable, en el resto de los casos la prevención secundaria incluye control de la presión arterial, estatinas, modificación de estilo de vida y antiagregantes plaquetarios^{20,66}.

Dos ensayos clínicos han sido concluidos y otro más se encuentra en marcha, intentando definir si los anticoagulan-

tes orales directos (AOD) reducen el riesgo de recurrencia. El estudio NAVIGATE ESUS comparó 15 mg de rivaroxabán contra 100 mg de Aspirina⁶⁷; y el estudio RE-SPECT ESUS comparó 2 dosis de dabigatrán (110 y 150 mg 2 veces por día) contra Aspirina⁶⁸. Ambos fallaron en reducir la recurrencia en este grupo de pacientes, y el rivaroxabán se asoció con mayor riesgo de hemorragia⁶⁷. Sin embargo, en NAVIGATE ESUS ambos grupos de tratamiento mostraron una tasa de recurrencia del 5% por año, lo que confirma la necesidad de una mejor selección de pacientes y de mejores opciones terapéuticas⁶⁷, por lo que algunos de los marcadores electrocardiográficos, ecocardiográficos o bioquímicos, referidos en esta revisión, podrían ser de utilidad para identificar a pacientes ESUS y alto riesgo de recurrencia. El estudio *AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke*, que actualmente se encuentra en curso, compara apixabán 5 mg contra Aspirina 81 mg/día, en pacientes ≥ 45 años con ESUS y evidencia de cardiopatía auricular. Busca demostrar la eficacia y seguridad en prevención secundaria de IC a 4 años de seguimiento y se prevé tener resultados en 2022⁶⁹. Por lo pronto, parece conveniente preguntarnos si debemos anticoagular a pacientes ESUS y con alto riesgo de fibrilación auricular y de recurrencia.

Conclusiones

La evidencia actual sugiere una emergente conceptualización del papel de la aurícula izquierda en el riesgo de infarto cerebral y de su prevención. Es posible que debamos tener una visión más amplia en el momento de considerar la enfermedad auricular en la etiología ictus, y no limitarnos a la fibrilación auricular, que muy probablemente sea el resultado de una enfermedad cardíaca más compleja.

La búsqueda sistemática de factores de riesgo, especialmente la morfología y duración de la onda P en el ECG, extrasístoles auriculares, la morfología de la OI en el ecocardiograma y marcadores bioquímicos, como el NT-proBNP, podrían ser de utilidad en la identificación de pacientes con ESUS y alto riesgo de recurrencia.

Bibliografía

- Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, et al. Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. *Lancet Neurol.* 2014;13:429–38, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014;370:2478–86, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>.
- Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *New Engl J Med.* 2014;370:2467–77, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1311376>.
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: A systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017;48:867–72, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016414>.

5. Lambea Gil Y, Tejada Meza H, López Perales CR, Artal Roy J, Marta Moreno J. Parámetros ecocardiográficos de cardiopatía auricular y detección de fibrilación auricular en el ictus criptogénico. *Neurología*. 2018;12:10–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2017.12.012>.
6. Ntaios G, Papavasileiou V, Lip GYH, Milionis H, Makaritsis K, Vemmos A, et al. Embolic stroke of undetermined source and detection of atrial fibrillation on follow-up: How much causality is there. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:2975–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.015>.
7. Arauz A, Morelos E, Colín J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of functional outcome and stroke recurrence in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS) vs Cardioembolic stroke patients. *PLOS ONE*. 2016;11:1–9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166091>.
8. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, et al. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS global registry. *Int J Stroke*. 2016;11:526–33, <http://dx.doi.org/10.1177/1747493016641967>.
9. Ntaios G, Lip GYH, Vemmos K, Koroboki E, Manios E, Vemmos A, et al. Age- and sex-specific analysis of patients with embolic stroke of undetermined source. *Neurology*. 2017;89:532–9, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000004199>.
10. Arauz A, Merlos-Benítez M, Roa LF, Hernández-Curiel B, Cantú C, Murillo L, et al. Infarto cerebral criptogénico en pacientes jóvenes. Pronóstico y recurrencia a largo plazo. *Neurología*. 2011;26:279–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.010>.
11. Ntaios G, Vemmos K, Lip GYH, Koroboki E, Manios E, Vemmos A, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2016;47:2278–85, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013713>.
12. Gil Núñez A. Avances en la prevención de la isquemia cerebral por fibrilación auricular. *Neurología*. 2010;25:401–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2010.03.008>.
13. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018;49, <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000158>.
14. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chomwiz M, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2136–60. DOI <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>.
15. Fernández-Menéndez S, García-Santiago R, Vega-Primo A, González Nafra N, Lara-Lezama LB, Redondo-Robles L, et al. Arritmias cardíacas en la unidad de ictus: análisis de los datos de la monitorización cardíaca. *Neurología*. 2016;31:289–95, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2015.03.013>.
16. Nouh A, Hussain M, Mehta T, Yaghi S. Embolic strokes of unknown source and cryptogenic stroke: Implications in clinical practice. *Front Neurol*. 2016;7:37, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2016.00037>.
17. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, Morillo CA, Capucci A, Muto C, et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation*. 2014;129:2094–9, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007825>.
18. Yaghi S, Boehme AK, Hazan R, Hod EA, Canaan A, Andrews HF, et al. Atrial cardiopathy and cryptogenic stroke?: A cross-sectional pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.001>.
19. Kamel H, Hunter M, Moon YP, Yaghi S, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Electrocardiographic left atrial abnormality and risk of stroke. *Stroke*. 2015;46:3208–12, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009989>.
20. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, Van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105575>.
21. Morris JJ, Estes EH, Whalen RE, Thompson HK, McIntosh HD. P-Wave analysis in valvular heart disease. *Circulation*. 1964;29:242–52, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.29.2.242>.
22. Eranti A, Aro AL, Kerola T, Anttonen O, Rissanen HA, Tikkanen JT, et al. Prevalence and prognostic significance of abnormal P terminal force in lead V 1 of the ECG in the general population. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2014;7:1116–21, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.114.001557>.
23. Kamel H, Soliman EZ, Heckbert SR, Kronmal RA, Longstreth WT, Nazarian S, et al. P-wave morphology and the risk of incident ischemic stroke in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke*. 2014;45:2786–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006364>.
24. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, et al. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: A consensus report. *J Electrocardiol*. 2012;45:445–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.06.029>.
25. Di Biase L, Santangeli P, Anselmino M, Mohanty P, Salvetti I, Gili S, et al. Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:531–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.032>.
26. Yaghi S, Chang AD, Hung P, Mac Grory B, Collins S, Gupta A, et al. Left atrial appendage morphology and embolic stroke of undetermined source: A cross-sectional multicenter pilot study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;1–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.036>.
27. Radwan HI. Relation between left atrial measurements and thromboembolic risk markers assessed by echocardiography in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A cross-sectional study. *Egypt Hear J*. 2017;69:1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2016.05.004>.
28. Folsom AR, Nambi V, Bell EJ, Oluleye OW, Gottesman RF, Lutsey PL, et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, and incidence of stroke. *Stroke*. 2013;44:961–7, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000173>.
29. Merkler AE, Gialdini G, Murthy SB, Salehi Omran S, Moya A, Lerario MP, et al. Association between troponin levels and embolic stroke of undetermined source. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005905, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.117.005905>.
30. Rodríguez-Yanez M, Arias-Rivas S, Santamaria-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke. *Neurology*. 2013;81:444–7, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829d8773>.
31. Hanson E, Jood K, Karlsson S, Nilsson S, Blomstrand C, Jern C. Plasma levels of von Willebrand factor in the etiologic subtypes of ischemic stroke. *J Thromb Haemost*. 2011;9:275–81, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04134.x>.

32. Masjuan J. Prevención del ictus en la fibrilación auricular. *Neurología*. 2012;27(Supl 1):1–3, [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-4853\(12\)70001-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-4853(12)70001-4).
33. Yaghi S, Kamel H, Elkind MS. V. atrial cardiopathy: A mechanism of cryptogenic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15:591–9, <http://dx.doi.org/10.1080/14779072.2017.1355238>.
34. Guichard J, Nattel S. Atrial cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:756–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.033>.
35. Tiffany Win T, Ambale Venkatesh B, Volpe GJ, Mewton N, Rizzi P, Sharma RK, et al. Associations of electrocardiographic P-wave characteristics with left atrial function, and diffuse left ventricular fibrosis defined by cardiac magnetic resonance: The PRIMERI Study. *Hear Rhythm*. 2015;12:155–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.09.044>.
36. Kamel H, Bartz TM, Longstreth WT, Okin PM, Thacker EL, Patton KK, et al. Association between left atrial abnormality on ECG and vascular brain injury on MRI in the Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 2015;46:711–6, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007762>.
37. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hilker C, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2009;2:474–80, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638>.
38. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, Singer DE, Ezekowitz MD, Hoyt RH, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 2012;110:1309–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.034>.
39. Daoud EG, Glotzer TV, Wyse DG, Ezekowitz MD, Hilker C, Koehler J, et al. Temporal relationship of atrial tachyarrhythmias, cerebrovascular events, and systemic emboli based on stored device data: A subgroup analysis of TRENDS. *Hear Rhythm*. 2011;8:1416–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.04.022>.
40. Agarwal YK, Aronow WS, Levy JA, Spodick DH. Association of interatrial block with development of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2003;91:882, [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(03\)00027-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(03)00027-4).
41. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V, et al. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J*. 1988;9:1112–8, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062407>.
42. Enriquez A, Conde D, Hopman W, Mondragon I, Chiale PA, de Luna AB, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther*. 2014;32:52–6, <http://dx.doi.org/10.1111/1755-5922.12063>.
43. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, Redfearn D, Michael K, Simpson C, et al. Advanced interatrial block is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:131–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10840-013-9851-1>.
44. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, et al. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: Identification of advanced interatrial block is key. *Europace*. 2015;17:1289–93, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euu379>.
45. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, Redfearn D, Michael K, Simpson C, et al. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20:586–91, <http://dx.doi.org/10.1111/anec.12258>.
46. Baranchuk A, Enriquez A, Antiperovitch P, Alexander B, Cinier G. Advanced interatrial block as a key marker for atrial fibrillation recurrence: Bayés' syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14:169–73, <http://dx.doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.005>.
47. Arboix A, Martí L, Dorison S, Sánchez MJ. Bayés syndrome and acute cardioembolic ischemic stroke. *World J Clin Cases*. 2017;5:93, <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v5.i3.93>.
48. Chhabra L, Devadoss R, Chaubey V, Spodick D. Interatrial Block in the Modern Era. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:181–9, <http://dx.doi.org/10.2174/1573403X10666140514101748>.
49. O'Neal WT, Kamel H, Zhang ZM, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Advanced interatrial block and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2016;87:352–6, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002888>.
50. Anselmino M, Scaglione M, di Biase L, Gili S, Santangeli P, Corsinovi L, et al. Left atrial appendage morphology and silent cerebral ischemia in patients with atrial fibrillation. *Hear Rhythm*. 2014;11:2–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.10.020>.
51. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, Haering JM, Rooney PS, Maslow AD, et al. Annals of internal medicine accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. *Surgery*. 1995;123:817–22.
52. Fonseca AC, Alves P, Inácio N, Marto JP, Viana-Baptista M, Pinho-e-Melo T, et al. Patients with undetermined stroke have increased atrial fibrosis. *Stroke*. 2018;49:734–7, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019641>.
53. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010;304:2503, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1768>.
54. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28:220–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000226773>.
55. Scheitz JF, Nolte CH, Laufs U, Endres M. Application and interpretation of high-sensitivity cardiac troponin assays in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2015;46:1132–40, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007858>.
56. Mochmann HC, Scheitz JF, Petzold GC, Haeusler KG, Audebert HJ, Laufs U, et al. Coronary angiographic findings in acute ischemic stroke patients with elevated cardiac troponin: The troponin elevation in acute ischemic stroke (TRELAS) study. *Circulation*. 2016;133:1264–71, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018547>.
57. Rutten JHW, Mattace-Raso FUS, Steyerberg EW, Lindemans J, Hofman A, Wieberdink RG, et al. Amino-terminal Pro-B-type natriuretic peptide improves cardiovascular and cerebrovascular risk prediction in the population. *Hypertension*. 2010;55:785–91, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143313>.
58. Cushman M, Judd SE, Howard VJ, Kissela B, Gutiérrez OM, Jenny NS, et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide and stroke risk. *Stroke*. 2014;45:1646–50, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004712>.
59. Berntsson J, Zia E, Borné Y, Melander O, Hedblad B, Engström G. Plasma natriuretic peptides and incidence of subtypes of ischemic stroke. *Cere-*

- brovasc Dis. 2014;37:444–50, <http://dx.doi.org/10.1159/000363279>.
60. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, Giralt D, Rost NS, Furie K, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: Pooled data meta-analysis. *Stroke*. 2015;46:1187–95, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.008311>.
61. Li L, Selvin E, Lutsey PL, Hoogeveen RC, O'Neal WT, Soliman EZ, et al. Association of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) change with the risk of atrial fibrillation in the ARIC cohort. *Am Heart J*. 2018;204:119–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2018.07.008>.
62. Horvath B, Hegedus D, Szapary L, Marton Z, Alexy T, Koltai K, et al. Measurement of von Willebrand factor as the marker of endothelial dysfunction in vascular diseases. *Exp Clin Cardiol*. 2004;9:31–4.
63. Ohira T, Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Mosley TH, Folsom AR. Risk factors for ischemic stroke subtypes. *Stroke*. 2006;37:2493–8, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000239694.19359.88>.
64. Lopez-Castaneda S, Valencia-Hernández I, Areal C, Godínez-Hernández D, Viveros-Sandoval ME. Von Willebrand factor: Multimeric structure and functional activity in patients with atrial fibrillation with and without oral anticoagulation. *Clin Appl Thromb*. 2018;24:647–54, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029617711803>.
65. Wieberdink RG, van Schie MC, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, de Maat MPM, et al. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: The Rotterdam study. *Stroke*. 2010;41:2151–6, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586289>.
66. Coutts SB, Wein TH, Lindsay MP, Buck B, Cote B, Ellis P, et al. Canadian Stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke guidelines, update 2014. *Int J Stroke*. 2015;10:282–91, doi: 10.1111/ijvs.12439.
67. Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med*. 2018;378:2191–201, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>.
68. Diener HC, Easton JD, Granger CB, Cronin L, Duffy C, Cotton D, et al. Design of randomized, double-blind, evaluation in secondary stroke prevention comparing the efficacy and safety of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs. acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT ESUS). *Int J Stroke*. 2015;10:1309–12, <http://dx.doi.org/10.1111/ijvs.12630>.
69. Kamel H, Longstreth W, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The AtRial Cardio-pathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke*. 2018;0, <http://dx.doi.org/10.1177/1747493018799981>, 174749301879998.
70. Diener HC, Bernstein R, Hart R. Secondary stroke prevention in cryptogenic stroke and embolic stroke of undetermined source (ESUS). *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:17–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-017-0775-5>.