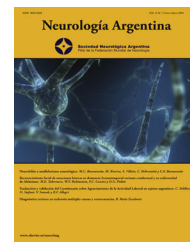




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado. El concepto ESUS

Federico Rodríguez Lucci* y Sebastián F. Ameriso

Centro Integral de Neurología Vascular-FLENI, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de noviembre de 2017

Aceptado el 21 de noviembre de 2017

On-line el 16 de diciembre de 2017

Palabras clave:

ACV isquémico

ACV embólico

ESUS

Infarto cerebral

Anticoagulación

R E S U M E N

A pesar de los avances en nuestra comprensión del accidente cerebrovascular isquémico, los accidentes cerebrovasculares criptogénicos siguen siendo un reto diagnóstico y terapéutico. El accidente cerebrovascular embólico de origen indeterminado (ESUS) es causado por enfermedad embólica y está asociado con un elevado riesgo de accidentes cerebrovasculares isquémicos recurrentes y lesiones isquémicas cerebrales clínicamente silenciosas. La prevención secundaria óptima del ESUS no está establecida. El tratamiento estándar actual en estos pacientes es el ácido acetilsalicílico, a pesar de la alta prevalencia de fibrilación auricular paroxística aún no detectada y otras potenciales etiologías embólicas. El riesgo de mortalidad a largo plazo en el ESUS es menor en comparación con los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos, a pesar de poseer tasas similares de recurrencia. El riesgo de accidente cerebrovascular recurrente es mayor en el ESUS que en los accidentes cerebrovasculares no cardioembólicos.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Embollic stroke of unknown source. The ESUS concept

A B S T R A C T

Despite many advances in our understanding of ischemic stroke, cryptogenic strokes remain as a diagnostic and therapeutic challenge. Embolic stroke of unknown source (ESUS) is caused by embolic disease and associated with an elevated risk of recurrent ischemic strokes and clinically silent cerebral ischemic lesions. Optimal secondary prevention of ESUS is not established. The current standard in these patients is acetylsalicylic acid, despite high prevalence of yet undetected paroxysmal atrial fibrillation and other potential embolic etiologies. Long-term mortality risk in ESUS is lower compared with cardioembolic strokes, despite similar rates of recurrence and composite cardiovascular end point. Recurrent stroke risk is higher in ESUS than in noncardioembolic strokes.

© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Stroke

ESUS

Cryptogenic stroke

Embollic stroke

Anticoagulation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frrodriguezlucci@fleni.org.ar (F. Rodríguez Lucci).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2017.11.004>

1853-0028/© 2017 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

La enfermedad cerebrovascular es una de las causas más importante de muerte en el mundo¹ y representa la causa más frecuente de discapacidad permanente en adultos². El accidente cerebrovascular (ACV) es una entidad heterogénea tanto en sus formas de presentación como en su etiopatogenia. Su pronóstico a corto y largo plazo varía según el subtipo de ACV. Los ACV isquémicos predominan sobre los ACV hemorrágicos, clasificándose según los criterios TOAST en ACV de grandes vasos, de pequeños vasos o lacunares, cardioembólicos, criptogénicos o indeterminados, y de otras causas o inusuales³ (fig. 1).

El cardioembolismo causa aproximadamente el 20% de los ACV isquémicos, siendo la fibrilación auricular la condición más frecuente. Sin embargo, en numerosos pacientes, el origen del embolismo es incierto. Existen diversas entidades potencialmente embolígenas de diferente riesgo relativo, tales como la disfunción ventricular izquierda, la calcificación del anillo mitral, el foramen oval permeable, las placas ateromatosas carotídeas y la ateromatosis en cayado aórtico.

El ACV isquémico criptogénico o indeterminado constituye alrededor del 25% del total de los ACV en diversas series⁴.

La mayoría de los ACV isquémicos no lacunares y no asociados a enfermedad ateromatosa obstructiva son embólicos⁵. El émbolo que se dirige hacia el cerebro puede originarse en las válvulas mitral o aórtica, en las cámaras cardíacas, en el arco aórtico, en las arterias cervicales, y en las venas (embolia paradójal).

Si bien los émbolos pueden contener una composición variada, como células tumorales, fragmentos de calcio, material séptico, etc., la mayoría poseen un elevado componente de plaquetas y/o trombina. Esta es la base fisiopatológica del término ACV tromboembólico y su interés terapéutico radica en actuar sobre la fuente trombótica.

A pesar de la elevada frecuencia del ACV criptogénico, no es clara la mejor estrategia de prevención secundaria de esta entidad⁶. Si estos eventos fueran embólicos, los anticoagulantes podrían tener una eficacia mayor que los antiagregantes en la recurrencia de la isquemia cerebral.

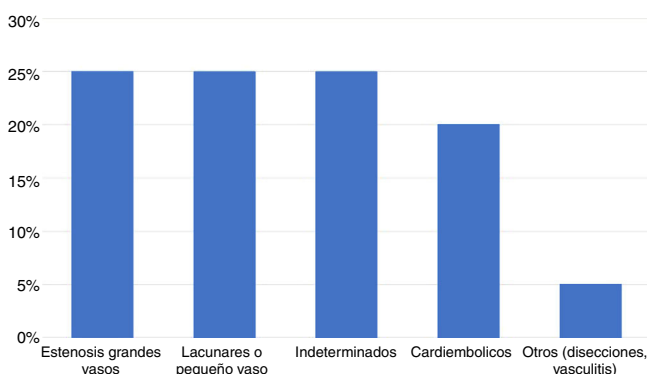


Figura 1 – Distribución de los subtipos de accidente cerebrovascular isquémico según la clasificación TOAST³.

Definición de *embolic stroke of unknown source*

El término ESUS (acrónimo en inglés para *embolic stroke of unknown source*) define a los ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica de alto riesgo identificada y sin una obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado⁶. Las causas de ESUS son variadas y se describen en la tabla 1.

Los exámenes requeridos para este diagnóstico están dirigidos a confirmar un infarto cerebral con características compatibles con embolia (no lacunar) por medio de una tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral. Además, se deben descartar causas de cardioembolia, principalmente fibrilación auricular y trombo intraventricular (electrocardiograma, Holter y Doppler cardíaco) y obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado (tabla 2).

Tabla 1 – Potenciales causas de accidente cerebrovascular embólico

Valvular
Valvulopatía mixomatosa con prolapso mitral
Calcificación del anillo mitral
Estenosis valvular aórtica
Calcificación del anillo valvular aórtico
Arritmias supraventriculares
Episodios de taquicardia auricular
Estasis sanguínea con reducción del flujo o ecodensidades espontáneas dentro de la orejuela auricular
Anormalidades en la estructura auricular
Aneurisma del septum auricular
Red de Chiari
Fibrilación auricular paroxística oculta
Cáncer
Endocarditis trombótica no bacteriana oculta
Émbolo tumoral asociado a cáncer oculto
Embolia aterotrombótica
Placas en cayado aórtico
Placas ulceradas no estenosantes en vasos cervicales
Embolia paradójal
Foramen oval permeable
Anomalías del septum auricular
Fístula arteriovenosa pulmonar

Fuente: Hart et al.⁶.

Tabla 2 – Criterios diagnósticos para ACV embólico de origen indeterminado (ESUS)

ACV isquémico (no lacunar^a) en tomografía o resonancia cerebral
Ausencia de estenosis arterial superior al 50% de vasos cervicales o intracraneales
Ausencia de origen cardioembólico de alto riesgo^b
Ausencia de otra causa específica de ACV (arteritis, disección, migraña/vasoespasma)

^a ACV lacunar se define como infarto subcortical o de arterias perforantes menor de 1,5 cm en estudios de neuroimágenes.

^b Fibrilación auricular, trombo intracardiaco, válvula protésica, mixoma auricular, estenosis mitral severa, disfunción ventricular severa (FEV < 30%), endocarditis infecciosa.

Fuente: Hart et al.⁶

Tabla 3 – Métodos diagnósticos para detección de ACV embólico de origen indeterminado (ESUS)^a

Tomografía o resonancia cerebral
Electrocardiograma de 12 derivaciones
Telemetría cardíaca con detección automática de ritmo cardíaco por 24 h
Imagen vascular de la arteria involucrada en el territorio del ACV isquémico (ultrasonografía, angiografía, angiotomografía o angiografía digital)
Ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico

^a No es necesaria la evaluación del cayado aórtico. Los estudios de trombofilias solo serán necesarios si existe una historia familiar o si la clínica actual lo amerita. Fuente: Hart et al.⁶

La frecuencia de este subtipo de ACV parece variar en el mundo, probablemente por características de la población y de la extensión de los protocolos diagnósticos. En nuestro medio se ha reportado alta frecuencia de ESUS⁷.

Diagnóstico de ESUS

Para establecer el diagnóstico de ESUS debe descartarse el origen cardioembólico de alto riesgo (p. ej., fibrilación auricular), estenosis ateromatosas de los vasos de cuello o intracerebrales del territorio infartado y los ACV lacunares.

El abordaje gradual para el diagnóstico de ESUS consiste en (tabla 2 y tabla 3):

- Evidencia de infarto cerebral en la neuroimagen que confirma el diagnóstico de ACV isquémico y excluye el ACV lacunar basándose en la topografía del infarto.
- Excluir el origen cardioembólico de alto riesgo con ECG y monitorización Holter para detectar fibrilación auricular y con ecocardiografía para descartar trombo intraventricular o valvulopatía.
- A través de una imagen vascular (angiotomografía, angiografía o ultrasonido) se debería excluir la aterosclerosis obstructiva de vasos cervicales o intracerebrales del territorio infartado.
- Excluir otras causas poco frecuentes de ACV isquémico como las arteritis, disección arterial, síndrome de vasoconstricción cerebral.

La fibrilación auricular paroxística oculta puede ser detectada en un 10-20% de los pacientes con ACV criptogénico, pero muchos de estos episodios duran segundos o pocos minutos^{8,9}. Existe poca evidencia que ayude a definir qué duración es requerida para incrementar el riesgo de ACV isquémico y por lo tanto requerir anticoagulación. No hay un consenso global sobre la duración de la monitorización electrocardiográfica luego del ACV isquémico para excluir la fibrilación auricular. Las recomendaciones en las guías han sido escasas sobre este tema. Estas recomiendan la monitorización por Holter cardíaco por al menos 24 h luego del ACV isquémico^{10,11}.

Aspectos clínicos de los pacientes con ESUS

Los datos aportados por el ESUS Global Registry indican que los pacientes con ESUS son relativamente jóvenes con accidentes cerebrovasculares leves. La terapia antiplaquetaria fue la terapia antitrombótica estándar para la prevención secundaria del ACV en todas las regiones¹².

El riesgo de ACV isquémico recurrente / TIA y muerte en ESUS puede estratificarse por las puntuaciones CHADS2 y CHA2DS2-VASc. En comparación con el grupo de bajo riesgo, los pacientes en el grupo de alto riesgo CHA2DS2-VASc tienen un riesgo mayor de recidiva de ACV/TIA y muerte de 3 a 13 veces¹³.

La edad, pero no el sexo, es un fuerte predictor de recurrencia y muerte en el ESUS. El riesgo es de 3 a 8 veces mayor en los pacientes mayores de 80 años en comparación con los menores de 60 años, respectivamente. La distribución por edades en los ensayos en curso de ESUS puede influir potencialmente en su poder para detectar una asociación significativa de tratamiento¹⁴.

Una muestra transversal del ESUS Global Registry muestra una frecuencia elevada de detección de fibrilación auricular en todo el mundo. El rendimiento de la monitorización del ritmo cardíaco convencional de corta duración es relativamente bajo. Los pacientes con ACV asociado a fibrilación auricular fueron típicamente personas de edad avanzada (> 75 años) y más frecuentemente mujeres¹⁵.

Terapéutica antitrombótica en pacientes con ESUS

El estudio WARSS (*Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study*) incluyó pacientes con ACV isquémico reciente y aleatorizó la estrategia antitrombótica en aspirina 325 mg vs. warfarina a dosis bajas (media de RIN 1,9). Para el subgrupo de pacientes con ACV criptogénico (576 pacientes, 26%), el objetivo primario, que consistía en ACV isquémico recurrente o muerte, ocurrió en un 15% del grupo warfarina vs. un 16,5% del grupo aspirina durante 2 años de seguimiento (HR: 0-92; IC 95%: 0,6-1,4)¹⁶. De los 388 pacientes con diagnóstico de ACV criptogénico en quienes la tomografía computarizada mostraba topografía embólica (no lacunar, cortical o cerebelosa, o infartos en diferentes territorios vasculares) el ACV isquémico recurrente o muerte en 2 años de seguimiento fue del 12% con warfarina vs. el 18% con aspirina (HR: 0-66; IC 95%: 0,4-1,2)¹⁷. Los datos aportados por este subgrupo del WARSS apoyan el concepto de que la anticoagulación podría ser más eficaz que la aspirina en pacientes con ACV isquémico criptogénico no lacunar^{17,18}.

Para los pacientes con riesgo cardioembólico elevado, los estudios aleatorizados demuestran que la anticoagulación reduce el riesgo embólico comparado con antiagregantes^{19,20}. La fibrilación auricular es la causa más frecuente de ACV isquémico de origen cardioembólico, debido a su elevada prevalencia en la población general. El riesgo medio anual de ACV en pacientes con fibrilación auricular es de un 5%²¹. Los scores de riesgo más utilizados y recomendados son el CHADS2 y el CHADS2VASc²². El CHADS2 es útil para cuantificar el riesgo

de ACV en pacientes con fibrilación auricular y riesgo de embolia y en base a ello seleccionar la terapéutica antitrombótica. Esta escala parece ser útil también en pacientes con ESUS¹³.

La anticoagulación con warfarina reduce la frecuencia de ACV isquémico en pacientes con disfunción ventricular izquierda sin fibrilación auricular²². Los anticoagulantes orales directos (AODS) apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán son igual o más eficaces que la warfarina para prevenir el riesgo de ACV isquémicos en pacientes con fibrilación auricular con un riesgo sustancialmente menor de sangrado cerebral²³.

En vista del mecanismo común de tromboembolismo, es razonable la hipótesis de que la anticoagulación podría reducir el riesgo de recurrencia de ACV isquémico más eficazmente que la antiagregación en pacientes con ESUS.

En los estudios aleatorizados sobre prevención secundaria del ACV isquémico que comparan warfarina con antiagregantes en pacientes con ACV isquémico^{24,25}, las tendencias hacia la reducción de la isquemia cerebral fueron compensadas por el aumento del sangrado tanto intracraneal como extracraneal. Los pacientes con diagnóstico de ESUS podrían beneficiarse con los anticoagulantes, dado su mecanismo embólico. Los AODS han reducido considerablemente los riesgos de hemorragia intracraneal en comparación con la anticoagulación con warfarina²³. Además, el riesgo de hemorragia extracraneal con algunos de los AODS parece ser más baja que con warfarina o acenocumarol²⁶⁻²⁸.

Por lo tanto, en términos de beneficio clínico, teniendo en cuenta la combinación de ACV isquémico y hemorragia mayor (en particular hemorragia intracraneal), los AODS podrían ofrecer un beneficio neto importante en pacientes con ESUS²³.

Se están realizando estudios multicéntricos que evalúan la estrategia anticoagulante con AODS vs. antiagregación con aspirina en pacientes con ACV criptogénico que cumplen con los criterios de ESUS (NAVIGATE-ESUS, RE-SPECT ESUS, ATTICUS-ESUS)²⁹⁻³¹.

Conclusión

El subtipo de ACV llamado ESUS constituye una nueva construcción clínica definida como ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica identificada y sin una obstrucción ateromatosa sustancial de las arterias del territorio infartado.

Los estudios diagnósticos demuestran la variedad de orígenes potencialmente embolígenos que podrían causar ESUS. En el paciente individual, la asociación causal con el ACV puede ser difícil de probar, ya que en ocasiones más de una etiología está presente en el mismo individuo.

El mecanismo subyacente dominante del ESUS es la embolia de origen no establecido. No debemos considerar al ESUS como un diagnóstico de exclusión, sino un diagnóstico basado en el hallazgo imagenológico de un infarto no lacunar en ausencia de aterosclerosis oclusiva proximal o elevado riesgo de origen cardioembólico, como la fibrilación auricular o el trombo intraventricular.

Será necesario evaluar los resultados de los estudios aleatorizados en curso que comparan la anticoagulación con la

antiagregación en prevención secundaria de pacientes con ESUS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. The World Health Report, 2000. Health systems: Improving performance. Geneva: World Health Organization; 2000 [consultado Ene 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2000/en/>.
2. World Health Organization. Global burden of diseased deaths, years of life lost and years lost due to disability [consultado Ene 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/ghodata/?vid¼72063>.
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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.
4. Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, Tatemichi TK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25:382-90.
5. Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med*. 1994;331:1517-9.
6. 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.
7. Cantu-Brito C, Sampaio Silva G, Ameriso SF. Embolic stroke of undetermined source in Latin America. A review. *Neurologist*. 2017;22:171-81.
8. Seet RC, Friedman PA, Rabinstein AA. Prolonged rhythm monitoring for the detection of occult paroxysmal atrial fibrillation in ischemic stroke of unknown cause. *Circulation*. 2011;124:477-86.
9. Higgins P, MacFarlane PW, Dawson J, McInnes GT, Langhorne P, Lees KR. Noninvasive cardiac event monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke: A randomized, controlled trial. *Stroke*. 2013;44:2525-31.
10. Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Burns JD, Seet RC, Dupont SA, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in cryptogenic stroke: A case-control study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22:1405-11.
11. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
12. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Swaminathan B, Mundl H, Giruparajah M, et al. Global survey of the frequency of atrial fibrillation-associated stroke: Embolic stroke of undetermined source global registry. *Stroke*. 2016;47:2197-202.
13. Ntaios G, Vemmos K, Lip GY, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, et al. Risk stratification for recurrence and mortality in embolic stroke of undetermined source. *Stroke*. 2016;47:2278-85.
14. Ntaios G, Lip GYH, Vemmos K, Koroboki E, Manios E, Vemmou A, et al. Age- and sex-specific analysis of patients with embolic stroke of undetermined source. *Neurology*. 2017;89:532-9.
15. 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.
16. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345:1444-51.
17. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JL, Murphy A, Sciacca RR, Levin B, et al. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: Subgroup analyses from the Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:4-12.
18. Hankey GJ. Is warfarin really a reasonable therapeutic alternative to aspirin for preventing recurrent noncardioembolic ischemic stroke? *Stroke*. 2002;33:1723-6.
19. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.
20. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69.
21. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133 6 Suppl.: 546S-92S.
22. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
23. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage. Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol*. 2013;70:1486-90.
24. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6:115-24.
25. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol*. 1997;42:857-65.
26. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
27. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
29. Rivaroxaban versus aspirin in secondary prevention of stroke and prevention of systemic embolism in patients with recent embolic stroke of undetermined source (NCT02313909). Washington: ClinicalTrials.gov; 2016 [consultado 14 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.
30. Dabigatran etexilate for secondary stroke prevention in patients with embolic stroke of undetermined source (NCT02239120). Washington: ClinicalTrials.gov; 2015 [consultado 14 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.
31. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS, Randomized Trial). ClinicalTrials.gov; 2016 [consultado 14 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov>.