

INFARTO CEREBRAL EMBÓLICO DE ORIGEN INDETERMINADO, EL CONCEPTO ESUS

EMBOLIC STROKE OF UNKNOWN SOURCE, A NEW CONCEPT

FEDERICO RODRÍGUEZ LUCCI¹, SEBASTIÁN F. AMERISO²

RESUMEN

El accidente cerebrovascular (ACV) isquémico criptogénico o indeterminado constituye alrededor del 25% del total de los ACV. La evidencia actual sugiere que la mayoría de los ACV criptogénicos no lacunares son embólicos. No existen progresos en la prevención secundaria de esta entidad en los últimos años, a pesar de la elevada frecuencia del ACV criptogénico. Si estos eventos fueran embólicos, los anticoagulantes podrían tener una eficacia mayor que los antiagregantes en la recurrencia de la isquemia cerebral. Por lo tanto, el infarto cerebral embólico de origen indeterminado define a los ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica identificada y sin una obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado.

Palabras clave: accidente cerebrovascular, embolia y trombosis intracraneal, fibrilación auricular, anticoagulantes.

ABSTRACT

Cryptogenic or indeterminate ischemic stroke accounts for around 25% of all strokes. Current evidence suggests that most non-lacunar cryptogenic strokes are embolic. There is no progress in secondary prevention of this entity in recent years, despite the high frequency of cryptogenic stroke. If these events were embolic, anticoagulants would have a greater efficacy than antiplatelets in the recurrence of cerebral ischemia. Therefore, embolic cerebral infarction of indeterminate origin defines ischemic (non-lacunar) stroke without an identified cardioembolic cause and without a significant atheromatous obstruction of the arteries of the infarcted territory.

Keywords: stroke, intracranial embolism and thrombosis, atrial fibrillation, anti-coagulants.

REVISTA CONAREC 2017;33(140):133-135 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa 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, y su pronóstico a corto y largo plazo varía según el subtipo. Dentro de los ACV, los isquémicos predominan sobre los hemorrágicos, clasificándose según los criterios TOAST en ACV de grandes vasos, de pequeño vaso o lacunar, criptogénicos o indeterminado, cardioembólicos y de otras causas o inusuales³ (Tabla 1).

El origen cardioembólico es la causa en 20% de los pacientes con ACV isquémico. La fibrilación auricular y el trombo intraventricular izquierdo se encuentran entre las fuentes embólicas más frecuentes. Sin embargo, en muchos pacientes el origen del trombo es incierto debido a que existen diversos orígenes embolígenos de menor riesgo, tales como la disfunción ventricular izquierda, la calcificación del anillo mitral, el foramen oval permeable, la estasis auricular izquierda con taquicardia auricular, placas carotídeas no estenosantes y ateromatosis en el cayado aórtico.

La mayoría de los ACV isquémicos no lacunares son embólicos. El émbolo que se dirige hacia el cerebro puede originarse desde las válvulas mitral

Tabla 1. Distribución de los subtipos de accidente cerebrovascular isquémico según la clasificación TOAST.

Accidente cerebrovascular isquémico				
Estenosis de grandes vasos: 25%	Estenosis de pequeño vaso: 25%	Criptogénicos o indeterminados: 25%	Cardioembólicos: 20%	Inusuales u otros (disecciones arteriales, vasculitis): 5%

ACV: accidente cerebrovascular. Extraído de: Adams HP Jr, 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(1):35-41.

o aórtica o de las cámaras cardíacas (embolismo cardíaco), desde el arco aórtico o arterias cervicales (embolismo arterial), y desde las venas (embolia paradójica).

Si bien los émbolos pueden contener una composición variada (células tumorales, fragmentos de calcio, trombo séptico, entre otras cosas) poseen un elevado porcentaje de trombo. Esta es la base fisiopatológica del término ACV tromboembólico y de su interés terapéutico.

El ACV criptogénico o indeterminado constituye alrededor del 25% del total de los ACV en diversas series⁴. Existen evidencias que sugieren que la mayoría de los ACV criptogénicos no lacunares son embólicos⁵.

Pese a la elevada frecuencia del ACV criptogénico, no se han realizado progresos en la prevención secundaria de esta entidad en los últimos años⁶. Si estos eventos fueran embólicos, los anticoagulantes podrían tener una eficacia mayor que los antiagregantes en la recurrencia de la isquemia cerebral.

DEFINICIÓN DE ESUS

El término ESUS (*embolic stroke of unknown source*) define a los ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica 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 2**.

1. Coordinador de la Unidad Cerebrovascular

2. Jefe del Centro Integral de Neurología Vascul. FLENI, CABA, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Dr. Federico Rodríguez Lucci | Montañeses 2325, C1428AQQ CABA, Rep. Argentina | frodriguezlucci@fleni.org.ar.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 06/02/2017 | Aceptado: 10/05/2017

Tabla 2. Potenciales causas de infarto cerebral embólico.

1. Valvulopatía
 - Valvulopatía mixomatosa con prolapso mitral.
 - Calcificación del anillo mitral.
 - Estenosis valvular aórtica.
 - Calcificación del anillo valvular aórtico.
2. Arritmias supraventriculares
 - Asistolia auricular y enfermedad del nodo sinusal.
 - Episodios de taquicardia auricular.
3. Estasis sanguínea con reducción del flujo o ecodensidades espontáneas dentro de la orejuela auricular
4. Anormalidades en la estructura auricular
 - Aneurisma del septum auricular.
 - Red de Chiari.
5. Fibrilación auricular paroxística oculta
6. Cáncer
 - Endocarditis trombotica no bacteriana oculta.
 - Émbolo tumoral asociado a cáncer oculto.
 - Embolia aterotrombótica.
 - Placas en cayado aórtico.
 - Placas ulceradas no estenosantes en vasos cervicales.
7. Embolia aterotrombótica
 - Placas en cayado aórtico.
 - Placas ulceradas no estenosantes en vasos cervicales.

ESUS es un infarto cerebral no lacunar y de origen presuntamente embólico. No tiene origen cardioembólico conocido ni enfermedad obstructiva de gran vaso. 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 computada o resonancia magnética cerebral. Por otro lado, se deben descartar causas de cardioembolia (a través de electrocardiograma, Holter y ecocardiograma transtorácico) y obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado (**Tabla 3**).

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 debidos a enfermedad de pequeños vasos. El enfoque diagnóstico debe excluir causas de ACV isquémico que requieran tratamiento específico, tales como la revascularización en pacientes con estenosis carotídeas sintomáticas, y la anticoagulación en pacientes con ACV isquémico y fibrilación auricular como prevención secundaria.

El enfoque gradual para el diagnóstico de ESUS es el siguiente (**Tablas 3 y 4**):

- Evidencia de infarto cerebral en la neuroimagen que confirma el diagnóstico de ACV isquémico y excluir el ACV lacunar basándose en la topografía del infarto.
- Excluir el origen cardioembólico de alto riesgo con electrocardiograma (ECG) y monitoreo Holter (para detectar fibrilación auricular) y con ecocardiografía (para detectar trombo intraventricular).
- A través de una imagen vascular (angiogramografía, angiografía por resonancia o ultrasonido) se debería excluir la ateromatosis 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.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para ACV isquémico de origen incierto (ESUS).

- ACV isquémico (no lacunar*) en tomografía o resonancia cerebral.
- Ausencia de estenosis arterial mayor del 50% de vasos cervicales o intracraneos.
- Ausencia de origen cardioembólico de alto riesgo.†
- Ausencia de otra causa específica de ACV (arteritis, disección, migraña/vasoespasma).

ACV: accidente cerebrovascular. * **ACV lacunar:** se define como infarto subcortical o de arterias perforantes menor de 1,5 cm en estudios de neuroimágenes. † **Fibrilación auricular, trombo intracardíaco, válvula protésica, mixoma auricular, estenosis mitral severa, disfunción ventricular severa (fracción de eyección <30%), endocarditis infecciosa.** Extraído de: Hart RG et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13(4):429-38.

Tabla 4. Métodos diagnósticos para ACV isquémico de origen incierto (ESUS).

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

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. **ACV:** accidente cerebrovascular. Extraído de Hart RG et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13(4):429-38.

La fibrilación auricular paroxística oculta puede ser detectada en un 10-20% de los pacientes con ACV isquémico, pero muchos de estos episodios duran segundos o pocos minutos^{7,8}. Existe poca evidencia que ayude a definir qué duración es necesaria para incrementar el riesgo de ACV isquémico y por lo tanto requerir anticoagulación. No hay un consenso global sobre la duración del monitoreo electrocardiográfico luego del ACV isquémico para excluir la fibrilación auricular. Las recomendaciones por guías han sido escasas sobre este tema; estas recomiendan el monitoreo con Holter cardíaco por al menos 24 horas luego del ACV isquémico^{9,10}.

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 Rango Internacional Normalizado [RIN] de 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. 16,5% del grupo aspirina durante 2 años de seguimiento (*hazard ratio* [HR]=0,92; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,6-1,4)¹¹. De los 388 pacientes con diagnóstico de ACV criptogénico en donde la tomografía computada 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. 18% con aspirina (HR=0,66; IC95%: 0,4-1,2)¹². Los datos aportados por este subgrupo del WARSS apoyan la idea de que la anticoagulación podría ser más eficaz que la aspirina en pacientes con ACV isquémico criptogénico no lacunar.

La recurrencia de ACV isquémico en pacientes con concentraciones aumentadas de pro-BNP, considerado marcador de ACV cardioembólico, se redujo un 70% (p=0,02) con warfarina comparado con aspirina en el WARSS *trial*, en donde se excluyeron los pacientes con riesgo cardioembólico elevado (fibrilación auricular, trombo intraventricular, severa disfunción ventricular izquierda)¹³.

Para estos pacientes con riesgo cardioembólico elevado, los estudios aleatorizados demuestran que la anticoagulación reduce el riesgo em-

bólico comparado con antiagregantes^{14,15}. La anticoagulación con warfarina reduce la frecuencia de ACV isquémico en pacientes con disfunción ventricular izquierda sin fibrilación auricular¹⁵. Los anticoagulantes orales directos (DOAC —*direct oral anticoagulants*—: 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 cerebral¹⁶. En vista del mecanismo común de tromboembolismo, es razonable la hipótesis de que la anticoagulación (sea con DOAC o con antagonistas de vitamina K) 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, las tendencias hacia la reducción de la isquemia cerebral fueron compensadas por el aumento del sangrado tanto intracraneal como extracraneal^{17,18}. Los pacientes con diagnóstico de ESUS podrían responder adecuadamente a los anticoagulantes, dado su mecanismo embólico, como se mencionó con anterioridad. Los DOAC han reducido considerablemente los riesgos de hemorragia intracraneal en comparación con la anticoagulación con warfarina¹⁶. Además, el riesgo de hemorragia extracraneal con algunos de los DOAC parece ser más bajo que con warfarina^{19,20}. En términos de beneficio clínico que combina prevención de ACV isquémico y hemorragia mayor (en particular hemorragia intracraneal), los DOAC podrían ofrecer un beneficio neto importante en pacientes con ESUS¹⁶. Se están realizando estudios multicéntricos que evalúan la estrate-

gia anticoagulante con DOAC vs. antiagregación con aspirina en pacientes con ACV criptogénico que cumplen con los criterios de ESUS (NAVIGATE-ESUS, RE-SPECT ESUS, ATTICUS-ESUS)²¹⁻²³.

CONCLUSIÓN

Los ACV llamados ESUS constituyen una nueva construcción clínica definida por ACV isquémicos embólicos (no lacunares) sin una causa cardioembólica identificada y sin una obstrucción ateromatosa significativa de las arterias del territorio infartado. Los estudios de monitoreo y de imágenes demuestran la variedad de orígenes potencialmente embolígenos presentes en la mayoría de los pacientes con ACV isquémico que podrían causar ESUS. En el paciente individual, la asociación causal con el ACV puede ser difícil de probar ya que en muchas oportunidades más de un origen embólico está presente en el mismo individuo. Sin embargo, existe un mecanismo embólico común en la mayoría de estos ACV, con potencial implicancia en la prevención secundaria. El mecanismo subyacente dominante del ESUS es la embolia de un origen no establecido. No debemos considerar al ESUS como un diagnóstico de exclusión, sino más bien un diagnóstico basado en el hallazgo imagenológico de un infarto no lacunar en ausencia de aterosclerosis oclusiva proximal o elevado riesgo 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Reinhardt U, Cheng T. *The World Health Report 2000. Health systems: improving performance.* Bull World Health Organ 2000;78(8):1064.
- WHO: World Health Organization Global Burden of Disease—Deaths, Years of Life Lost and Years Lost Due to Disability. Disponible en http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_AnnexA.pdf?ua=1
- 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(1):35-41.
- 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(4):382-90.
- Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. N Engl J Med 1994;331(22):1517-19.
- Hart RG, Diener HC, Coutris 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(4):429-38.
- 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(4):477-86.
- 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(9):2525-31.
- 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(8):1405-11.
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. Cerebrovasc Dis 2008;25(5):457-507.
- 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(20):1444-51.
- 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(1):4-12.
- Longstreth WT Jr, Kronmal RA, Thompson JL, Christenson RH, Levine SR, Gross R, et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. Stroke 2013;44(3):714-9.
- ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser 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(9526):1903-12.
- 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(20):1859-69.
- 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(12):1486-90.
- ESPRIT Study Group, 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(2):115-24.
- A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. Ann Neurol 1997;42(6):857-65.
- 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(11):981-92.
- 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(12):1139-51.
- Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source (NCT02313909) (Internet). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov>.
- Dabigatran Eteixilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source (NCT02239120) (Internet). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov>.
- Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS Randomized Trial). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov>.