

Accidente cerebrovascular embólico de origen incierto. El concepto ESUS

Embolic stroke of unknown source. ESUS, a new concept

Rodríguez Lucci F, Ameriso SF

Centro Integral de Neurología Vascular-FLENI

sameriso@fleni.org.ar



SIMPOSIO SIMULTÁNEO B
SIMPOSIO
DE NEUROLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 • Número Extraordinario
XIII Congreso del Grupo CAHT: 177-182
Septiembre 2018

Palabras claves: ACV isquémico,
ACV embólico,
ESUS.

Keywords: stroke,
ESUS,
cryptogenic stroke.

Resumen

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.

Abstract

Despite many advances in our understanding of ischemic stroke, cryptogenic strokes remain 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.

Introducción

La enfermedad cerebrovascular se encuentra dentro de las 5 principales causas de muerte en el mundo⁽¹⁾ y representa la causa más frecuente de discapacidad permanente en adultos⁽²⁾. 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 inusuales⁽³⁾. La embolia de origen cardíaco causa aproximadamente 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, placas ateromatosas carotídeas y ateromatosis en cayado aórtico.

El accidente cerebrovascular isquémico criptogénico o indeterminado constituye alrededor del 25% del total de los ACV en diversas series⁽⁴⁾.

La mayoría de los ACV isquémicos no lacunares y no asociados a enfermedad ateromatosa obstructiva son embólicos⁽⁵⁾. El trombo puede originarse en las válvulas mitral o aórtica, en las cámaras cardíacas (embolismo cardíaco), en el arco aórtico, en arterias cervicales (embolismo arterial), y en las venas (embolia paradójica).

Si bien los émbolos pueden contener una composición variada como células tumorales, fragmentos de calcio, material séptico, tienen en común un elevado componente de plaquetas y/o trombina. Ésta 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 entidad⁽⁶⁾.

Definición de ESUS

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 infartado⁽⁶⁾. 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 computada o resonancia magnética cerebral. Por otro lado, se debe 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**).

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 (*ESUS Registry*). En nuestro medio se ha reportado alta frecuencia de ESUS⁽⁷⁾.

Diagnóstico de ESUS

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

Tabla 1. Causas de accidente cerebrovascular embólico⁽⁶⁾

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 oreja 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 paradójica Foramen oval permeable Anomalías del septum auricular Fístula arterio-venosa pulmonar

Tabla 2. Criterios diagnósticos para ACV embólico de origen indeterminado (ESUS)⁽⁶⁾

● Acv isquémico (no lacunar [^]) en tomografía o resonancia cerebral
● Ausencia de estenosis arterial mayor al 50% de vasos cervicales o intracraneales
● Ausencia de origen cardioembólico de alto riesgo*
● Ausencia de otra causa específica de ACV (arteritis, disección, migraña/vasoespasmó)

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

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

Tabla 3. Métodos diagnósticos para detección de ESUS^{*(6)}

● 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, angiotomografía o angiografía digital)
● Ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico

*No es necesaria la evaluación del cayado aórtico. Los estudios de trombofilias sólo serán necesarios si existe una historia familiar o si la clínica actual lo amerita.

El diagnóstico de ESUS consiste en (**Tablas 2 y 3**):

- 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 ECG y monitoreo Holter para detectar fibrilación auricular y con ecocardiografía para descartar trombo intraventricular o valvulopatía.

- a través de una imagen vascular (angiogramografía, angiorrsonancia 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 o síndrome de vasoconstricción cerebral.

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^(8,9). 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 por Holter cardíaco por al menos 24 hs luego del ACV isquémico^(10,11).

Aspectos relevantes de los pacientes con ESUS

Los datos aportados por el *ESUS Global Registry* indican que los pacientes con ESUS eran en su mayoría jóvenes con accidentes cerebrovasculares leves. La terapia antiplaquetaria fue la terapia antitrombótica estándar para la prevención secundaria del ACV en todas las regiones⁽¹²⁾.

El riesgo de accidente cerebrovascular isquémico recurrente/TIA y muerte en ESUS puede estratificarse por las puntuaciones CHADS2 y CHA2DS2-VASc. Comparando los grupos de 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 veces⁽¹³⁾.

La edad, pero no el sexo, es un fuerte predictor de recurrencia y muerte en el ESUS. El riesgo es 3 a 8 veces mayor en los pacientes mayores de 80 años en comparación con los menores de 60 años de edad, respectivamente. La distribución por edades en los ensayos en curso de ESUS puede influir potencialmente en su poder para detectar una asociación significativa de tratamiento⁽¹⁴⁾.

Una muestra transversal del *ESUS Global Registry* muestra una frecuencia elevada de ACV asociado a fibrilación auricular (FA) en todo el mundo. El rendimiento de la monitorización del ritmo cardiaco convencional de corta duración es relativamente bajo. Los pacientes con accidente cerebrovascular asociado a FA fueron típicamente personas de edad avanzada (> 75 años) y más frecuentemente mujeres⁽¹⁵⁾.

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 16,5% del grupo aspirina durante 2 años de seguimiento (HR 0-92,95% CI 0,6-1,4)⁽¹⁶⁾. 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 de 12 % con warfarina vs 18% con aspirina (HR 0-66, 95% CI 0,4-1,2)⁽¹⁷⁾. 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^(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 FA es la causa más frecuente de ACV isquémico de origen cardioembólico, debido a su elevada prevalencia en la población general. El riesgo anual de ACV en pacientes con FA es de un 3-8% al año, con una media de 5%⁽²¹⁾. El índice de riesgo más utilizado y recomendado es el CHADS2⁽²²⁾. El CHADS2 es útil para cuantificar el riesgo de ACV en pacientes con FA y riesgo de embolia y en base a ello seleccionar la terapéutica antitrombótica. Esta escala parece ser útil también en pacientes con ESUS⁽¹³⁾.

Los anticoagulantes orales directos (*AODS, apixabán, rivaroxabán, dabigatrán y edoxabán*) son igual o más eficaces que la warfarina para prevenir el ries-

go de ACV isquémicos en pacientes con fibrilación auricular con un riesgo sustancialmente menor de sangrado cerebral⁽²³⁾.

En vista del mecanismo común de tromboembolismo, es razonable la hipótesis de que la anticoagulación (AODS o 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^(24,25), las tendencias hacia la reducción de la isquemia cerebral fueron compensados por el aumento del sangrado tanto intracraneal como extracraneal. Los AODS han reducido considerablemente los riesgos de hemorragia intracraneal en comparación con la anticoagulación con warfarina⁽¹⁶⁾. Además, el riesgo de hemorragia extracraneal con algunos de los AODS parece ser más baja que con warfarina o acenocumaro^(26,27).

Sin embargo, el estudio randomizado, doble ciego NAVIGATE-ESUS que comparó aspirina 100 mg/día vs rivaroxabán 15 mg/día como terapia antitrombótica en prevención secundaria en pacientes con diagnóstico reciente de ESUS, tuvo que suspenderse por futilidad en la prevención de la rama rivaroxabán⁽²⁸⁾. 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 (RE-SPECT ESUS, ATTICUS-ESUS)^(29,30).

Conclusión

El subtipo de ACV criptogénico llamado ESUS constituye un nuevo término clínico definido como ACV isquémico embólico (no lacunar) sin una causa cardioembólica identificada y sin una obstrucción ateromatosa significativa 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 ex-

clusión, sino 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.

La evidencia actual disponible eleva a la antiagregación por sobre la anticoagulación en los pacientes con ESUS como estrategia de prevención secundaria. Será necesario evaluar los resultados de los dos estudios aleatorizados en curso que comparan la anticoagulación con la antiagregación en prevención secundaria de pacientes con ESUS.

Declaración de conflictos de interés:

Dr Ameriso: investigador principal del Ensayo Navigate-Esus. **Dr Rodríguez Lucci:** co-investigador del Ensayo Navigate-Esus.

Bibliografía

1. The World Health Report 2000. Health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000. En: www.who.int/whr/2000/en/; consultado enero 2017.
2. World Health Organization. Global Burden of Disease, Years of Life Lost and Years Lost Due to Disability. En: <http://apps.who.int/ghodata/?vid/472063>; consultado enero 2017.
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: 1517-19.
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 Apr;13(4):429-38.
7. Cantu-Brito C, Sampaio Silva G, Ameriso SF. Embolic Stroke of Undetermined Source in Latin America A Review. *Neurologist*. 2017 Sep;22(5):171-181.
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, and the 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, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR et al. ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke.* 2016;11:526-33.
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 Aug 8;89(6):532-539.
15. 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.
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;33:1723-1726.
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. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines: American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Manning (8th Edition). *Chest.* 2008; 133: 546S-592S.
22. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler 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. 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. 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 Jun 7;378(23):2191-2201.
29. Dabigatran Etxilate for Secondary Stroke Prevention in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source (NCT02239120) (Internet). Washington: ClinicalTrials.gov; 2015 (consulta 4 de julio 2018). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov>.
30. Apixaban for Treatment of Embolic Stroke of Undetermined Source (ATTICUS Randomized Trial) ClinicalTrials.gov; 2016 (consulta 4 de Julio 2018). Disponible en <http://www.clinicaltrials.gov>.