



# ESUS: ictus embólico de fuente indeterminada

## *ESUS: embolic stroke of unknown source*

Francisco Gilo Arrojo<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, Hospital Nuestra Señora del Rosario; <sup>2</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa; <sup>3</sup>Servicio de Neurología, Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid, España

### Resumen

Los ESUS (*Embolic Strokes of Undetermined Source*) corresponden a una variedad de ictus criptogénico de características embólicas cuya fuente no ha podido ser identificada. Ante la sospecha de que este tipo de ictus sea de origen cardioembólico, desde que se definió el concepto de ESUS se han desarrollado estudios para investigar si la anticoagulación es superior a la antiagregación en la prevención de recurrencias. Hasta el momento, en los ensayos aleatorizados no se han encontrado diferencias entre ambas terapias, observándose sin embargo mayores tasas de eventos hemorrágicos con el tratamiento anticoagulante. Se estima que los resultados obtenidos sean debidos a que un elevado porcentaje de ESUS procede de fuentes no cardioembólicas, como las estenosis no significativas de los troncos supraaórticos o la patología del arco aórtico. La subclasificación de los ESUS con criterios más estrictos de selección de los pacientes en base a sus factores de riesgo vascular y su estudio con técnicas más depuradas de neuroimagen vascular y parenquimatosa puede permitir detectar diferencias entre la prevención secundaria con antiagregantes o con anticoagulantes según los distintos perfiles de pacientes.

**Palabras clave:** ESUS. Ictus criptogénico. Ictus cardioembólico. Ateroembolia.

### Abstract

*ESUS (Embolic Strokes of Undetermined Source) correspond to a variety of cryptogenic strokes with embolic characteristics whose source has not been identified. Given the suspicion that this type of stroke is of cardioembolic origin, since the concept of ESUS emerged, studies have been carried out to investigate whether anticoagulation is superior to antiplatelet in preventing recurrences. So far, in randomized trials no differences have been found between the two therapies, however, higher rates of bleeding events have been observed with anticoagulant treatment. It is estimated that the results obtained are due to the fact that a high percentage of ESUS comes from non-cardioembolic embolic sources such as non-significant stenosis of the supra-aortic trunks or pathology of the aortic arch. The subclassification of ESUS with stricter criteria for the selection of patients based on their vascular risk factors and their study with more refined vascular and parenchymal neuroimaging techniques may allow the detection of differences between secondary prevention with antiaggregants or with anticoagulants according to the different patient profiles.*

**Keywords:** ESUS. Cryptogenic stroke. Cardioembolic stroke. Atheroembolism.

**Autor de correspondencia:**  
Francisco Gilo Arrojo  
E-mail: fgilo21@gmail.com

Fecha de recepción: 03-01-2022  
Fecha de aceptación: 17-01-2022  
DOI: 10.24875/KRANION.M22000020

Disponible en internet: 28-04-2022  
Kranion. 2022;17:6-14  
[www.kranion.es](http://www.kranion.es)

## INTRODUCCIÓN

Los ESUS (*Embolic Strokes of Undetermined Source*) corresponden a ictus isquémicos de topografía no lacunar cuya causa se presume embólica, sin que se pueda determinar su origen tras realizar un estudio etiológico convencional<sup>1,2</sup>. Este abarca una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral, estudios de imagen de las arterias extracraneales e intracraneales que suplen el área de isquemia y pruebas cardiológicas consistentes en electrocardiograma (ECG), ecocardiograma transtorácico y monitorización del ritmo cardíaco  $\geq 24$  h. Los ESUS constituyen en torno al 20% de los ictus isquémicos y su tasa de recurrencia no es desdeñable, rondando el 4,5% anual<sup>3</sup>. Las fuentes potenciales embólicas son múltiples, pudiendo ser producto de una fibrilación auricular (FA) paroxística oculta, una embolia paradójica asociada a un foramen oval permeable (FOP), estenosis no significativas de los troncos supraaórticos, ateromatosis del arco aórtico<sup>4</sup>, disfunción ventricular, *carotid web*<sup>5</sup> o calcificaciones de las válvulas cardíacas, entre otras (Tabla 1). La expansión de las técnicas de neuroimagen ha supuesto una mejor caracterización de las diversas variedades de ictus isquémico y, consecuentemente, los ESUS están siendo últimamente objeto de un estudio exhaustivo, no habiéndose aún determinado cuál es la mejor estrategia preventiva para evitar su recurrencia.

## DIAGNÓSTICO DE LOS ICTUS EMBÓLICOS DE FUENTE INDETERMINADA

Dentro de la fase hospitalaria de la asistencia a los pacientes con ictus isquémico, uno de los procedimientos básicos es el estudio etiológico del evento para indicar la prevención secundaria según la causa del ictus. Habitualmente se emplea la clasificación TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Ischemic Stroke: TOAST Project*), que se basa en la distinción de ictus de origen cardioembólico, aterotrombótico, lacunar y de etiología indeterminada (por ausencia de causa demostrable o por más de una causa potencial)<sup>6</sup>. Básicamente, a efectos prácticos, existen dos variedades de ictus isquémicos: los secundarios a arteriopatía local y los de origen embólico. En los primeros, la isquemia se produce por la obstrucción al paso de sangre por una alteración local de la pared arterial *in situ*, bien por lipohialinosis, placas de ateroma o enfermedades de la pared vascular más raras como vasculitis o disecciones. En la segunda variedad, la correspondiente a los ictus isquémicos de origen embólico, el segmento arterial en el que se produce la obstrucción del flujo sanguíneo es un vaso previamente sano, cuya interrupción del flujo se debe al impacto de material embólico en sus paredes procedente de una fuente proximal a distancia.

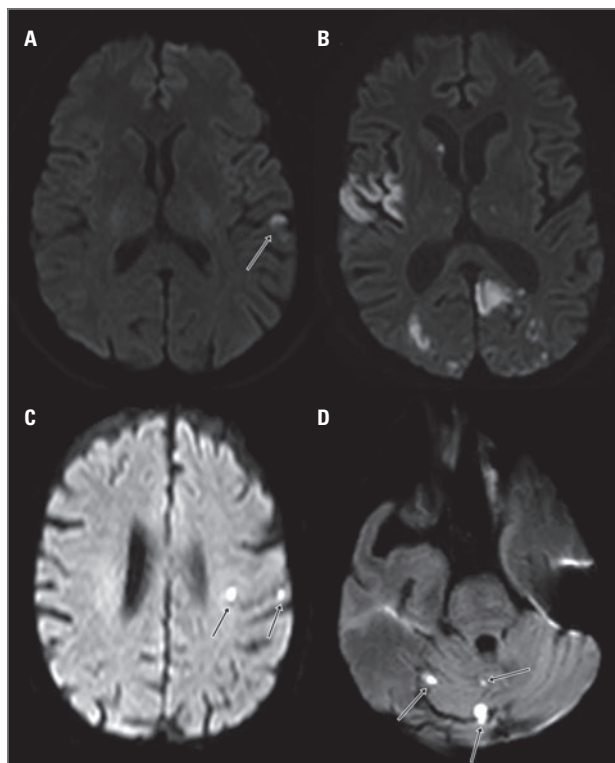
Cuando un paciente es estudiado por un déficit neurológico focal agudo en el que se sospecha un ictus is-

**TABLA 1.** Fuentes potenciales embólicas en ictus embólico de fuente indeterminada (ESUS)

Fibrilación auricular paroxística oculta
Embolia paradójica: foramen oval permeable, fístulas arteriovenosas pulmonares
Ventrículo izquierdo no compactado
Aneurisma del septo interauricular
Disfunción sistólica
Acinesia ventricular
Calcificaciones de las válvulas cardíacas
Endocarditis bacteriana
Endocarditis trombótica no bacteriana
Placas de ateroma de arterias cervicales con estenosis de bajo grado
<i>Carotid web</i>
Ateroma del arco aórtico
Disección arterial
Sepsis
Otras fuentes de embolia atípicas: infecciones por anaerobios y catéteres centrales (embolia gaseosa), fracturas de huesos largos (embolia grasa)

quémico o un ataque isquémico transitorio, existe una serie de pruebas necesarias para establecer la etiología del cuadro. Si bien en la fase aguda (enfocada al diagnóstico rápido para indicar el tratamiento de perfusión) se emplea mayoritariamente la TC multiparamétrica, en la fase subaguda (orientada a la búsqueda precisa de la etiología) la RM tiene un mayor rendimiento diagnóstico (Fig. 1). La RM es capaz de definir la morfología de las lesiones (perfil embólico vs. lacunar), detectar otras enfermedades imitadoras de ictus (*stroke mimics*) y establecer el diagnóstico de ictus en procesos que cursan de forma inusual (*stroke chameleons*)<sup>7</sup>.

Las pruebas de neuroimagen son fundamentales para el tratamiento y la orientación de la enfermedad vascular cerebral. Por un lado, mediante la presentación clínica no se puede diferenciar si la etiología es isquémica o hemorrágica y, en el ictus isquémico, no se puede distinguir si el mecanismo es embólico, trombótico o microangiopático. En este contexto se asienta el axioma que afirma que «el síndrome lacunar no es sinónimo de infarto lacunar». Los síndromes lacunares corresponden a aquellas formas de presentación clínica en las que no hay evidencia de isquemia cortical (ausencia de afasia, extinción, desviación forzada de la



**FIGURA 1.** Neuroimagen de ictus embólico de fuente indeterminada (ESUS). Resonancia magnética con secuencias de difusión en diversas variedades de ESUS. **A:** paciente de mediana edad con *shunt* derecha-izquierda. **B:** paciente con carcinoma de pulmón y tromboembolia pulmonar. **C:** paciente con estenosis carotídea izquierda del 30-40%. **D:** paciente con infección reciente por SARS-CoV-2 y carcinoma rectal.

mirada contralateral a la hemiparesia, alteración campimétrica, anosognosia, etc.), siendo las cinco variedades más frecuentes los síndromes motor puro, sensitivo puro, sensitivo-motor, ataxia-hemiparesia y disartria mano torpe<sup>8</sup>. Sin embargo, es frecuente que en un importante porcentaje de los enfermos que inician con estos síndromes la RM ponga de manifiesto una topografía lesional propia de un mecanismo embólico sin compromiso de las arterias perforantes, que sería lo presumible por la presentación clínica.

Los ESUS son infartos cerebrales de tamaño variable que se localizan en la vecindad de la corteza cerebral, a diferencia de los infartos cerebrales de arterias perforantes que se visualizan preferentemente en regiones subcorticales o en el territorio de las arterias paramedianas del tronco cerebral. En pacientes jóvenes sanos con ictus de perfil embólico, la relación de los ESUS con un FOP adquiere mayor relevancia. Tampoco es desdeñable la potencial relación de los ESUS con el FOP en pacientes de edad avanzada con ictus criptogénico, en los que no se investiga sistemáticamente la presencia de esta alteración del tabique interauricular<sup>9</sup>.

En un estudio multicéntrico de 800 pacientes consecutivos con ESUS se observó que dos tercios de los pacientes tenían al menos dos fuentes potencialmente embólicas, siendo las más comunes la estenosis carotídea no significativa, la disfunción ventricular izquierda, la enfermedad del ventrículo izquierdo y la cardiopatía auricular. A su vez, un tercio de los pacientes tenían al menos tres fuentes potencialmente embólicas<sup>10</sup>.

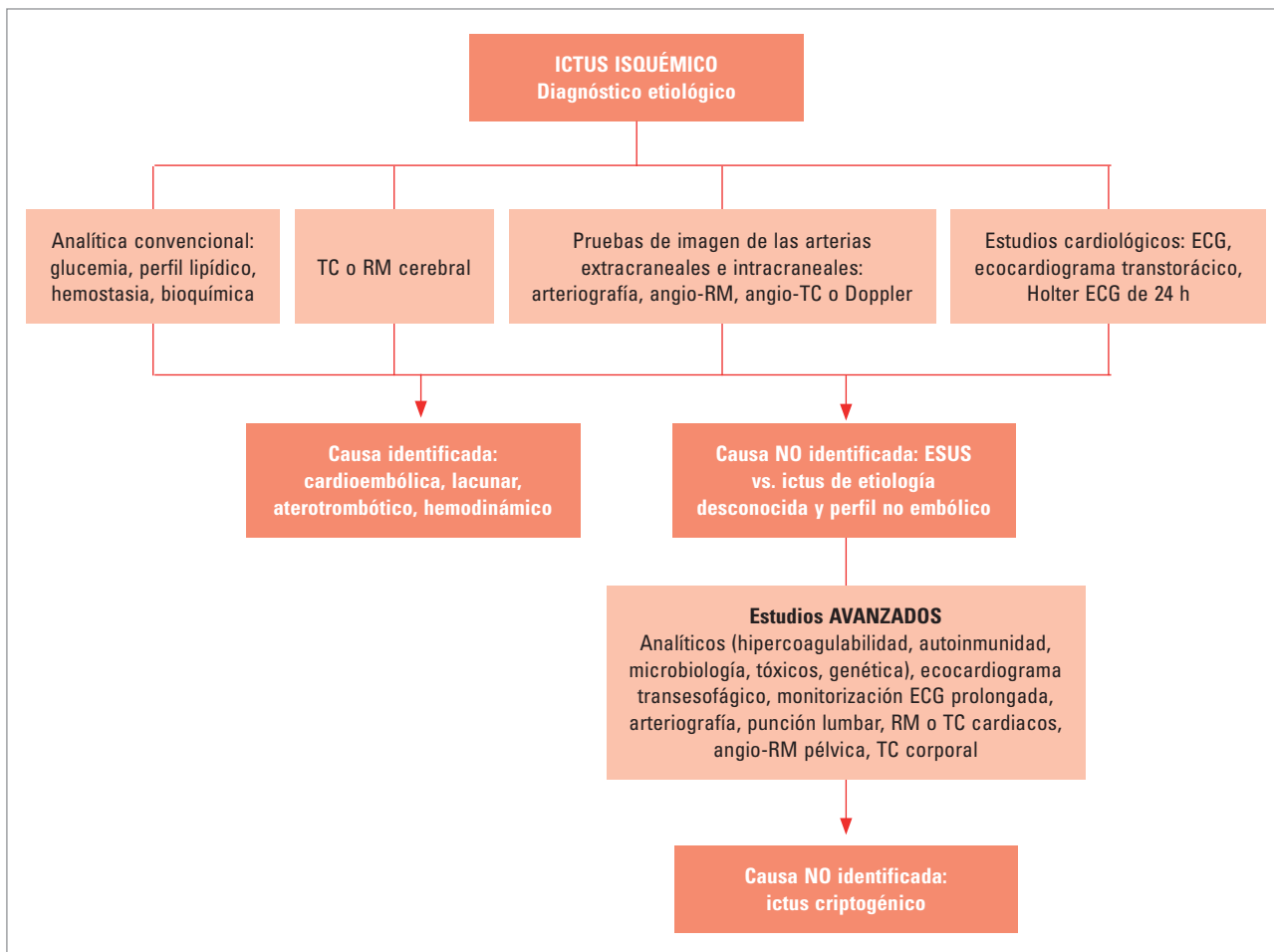
En el estudio etiológico de un paciente que sufre un ictus se realiza una analítica básica que incluye determinación de colesterol y cifras de glucemia, un ECG de 12 derivaciones, un estudio de neuroimagen por TC o RM y un estudio vascular de los troncos supraaórticos y las arterias intracraneales mediante Doppler, angio-TC, angio-RM o arteriografía percutánea. En ictus de perfil embólico y causa indeterminada debe realizarse un ecocardiograma transtorácico y un Holter ECG de al menos 24 horas. En pacientes seleccionados con ESUS es razonable ampliar el estudio con un Doppler transcraneal para la detección de *shunt* derecha-izquierda y pruebas cardiológicas adicionales como: ecocardiograma transesofágico, monitorización ECG prolongada y RM o TC cardiacas<sup>11</sup>. Otros estudios avanzados a los que se puede recurrir en el estudio etiológico del ictus criptogénico son analíticas especiales (hipercoagulabilidad, inmunitarias, microbiológicas, tóxicas, genéticas) o la realización de una punción lumbar (Fig. 2).

La evaluación de la presencia de un *shunt* derecha-izquierda en pacientes jóvenes con ictus criptogénico es importante para valorar el cierre percutáneo del FOP.

En pacientes menores de 60 años con un FOP e infarto cerebral de apariencia embólica, sin evidencia de otra etiología, se puede recomendar el cierre del foramen tras exponer al paciente los posibles beneficios (reducción absoluta del riesgo de ictus recurrente del 3,4% a los 5 años) y riesgos (3,9% de tasa de complicaciones periprocedimiento y tasa absoluta aumentada de FA fuera del periodo periprocedimiento de 0,33% por año) (nivel C)<sup>12</sup>.

En la práctica habitual se emplean pruebas ecográficas para detectar y caracterizar el *shunt* derecha-izquierda: ecocardiograma transesofágico y dúplex transcraneal. El dúplex transcraneal se basa en la detección de micro-HITS (*High Intensity Transient Signals*) o microburbujas (MB). Cuando estas aparecen, la magnitud del *shunt* se clasifica según el número y la densidad de las MB: 0 MB (grado 1 o ausencia de *shunt*), 1-10 MB (grado 2), > 10 MB sin cortina (grado 3) y patrón cortina o ducha con incontables MB donde no se pueden identificar las burbujas por separado (grado 4)<sup>13</sup>. En el *shunt* a nivel cardíaco se observa una detección precoz de las MB, mientras que cuando la detección es diferida orienta a una comunicación derecha-izquierda a través de fístulas arteriovenosas pulmonares.

La consideración de *shunt* de alto flujo mediante ecocardiograma transesofágico se basa en la identificación de > 20-30 MB en la aurícula izquierda durante tres



**FIGURA 2.** Algoritmo diagnóstico del ictus isquémico.

TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; ECG: electrocardiograma; ESUS: ictus embólico de fuente indeterminada.

ciclos cardiacos tras visualizar la opacificación de la aurícula derecha<sup>14</sup>. El ecocardiograma transesofágico permite a su vez poner de manifiesto de manera directa el FOP y otras alteraciones cardiacas que pueden predisponer a la formación de émbolos como el aneurisma del septo auricular (ASA).

La RM cardiaca, que define con detalle la anatomía del corazón, puede detectar áreas de acinesia, segmentos aneurismáticos o anomalías de la trabeculación.

La angio-RM venosa pélvica se emplea ocasionalmente para el estudio del ictus criptogénico. Con ella se pueden observar trombos en segmentos del sistema venoso que escapan al ámbito de la ecografía convencional de miembros inferiores. Otra de las alteraciones anatómicas inusuales relacionadas con los ESUS que se puede evaluar con este procedimiento es el síndrome de May Thurner<sup>15</sup>. Consiste en la compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha contra el cuerpo de las vértebras lumbares, favoreciendo la estasis sanguínea regional que puede ser asiento de trombos potencialmen-

te embolígenos. En ocasiones se recurre a la implantación de un *stent* para favorecer el drenaje venoso en el segmento estenótico.

Tanto la endocarditis infecciosa como la endocarditis trombótica no bacteriana son también fuentes potencialmente embólicas en ESUS. También predisponen a la formación de trombos embolígenos los estados de hipercoagulabilidad presentes en la sepsis, el síndrome antifosfolípido o los relacionados con trombofilias hereditarias.

Tras un estudio etiológico convencional o exhaustivo en pacientes seleccionados, es común que la causa del ictus quede sin aclarar y se clasifique como ictus criptogénico. Los ESUS se incluyen dentro de esta variedad de ictus y de hecho abarcan su gran mayoría<sup>16</sup>. El concepto de ESUS fue propuesto en 2014 con objeto de investigar si la anticoagulación era el tratamiento indicado para la prevención secundaria en los pacientes con este subtipo de ictus criptogénico<sup>1</sup>. Los ictus criptogénicos comprenden en torno al 10-40% de los ictus isquémicos.

**TABLA 2.** Rentabilidad de la monitorización cardiaca prolongada en pacientes con ictus criptogénico

Pacientes de edad avanzada
Puntuación elevada en la escala CHA2DS2-VASc
Neuroimagen con ictus en múltiples territorios o localización cortical
Datos de enfermedad auricular izquierda: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dilatación auricular izquierda</li> <li>– Tamaño agrandado de la orejuela</li> <li>– Alteraciones morfológicas</li> <li>– <i>Strain</i> auricular y reducción del vaciado auricular</li> <li>– Baja fracción de eyección</li> <li>– Dispersión de la onda P en el electrocardiograma</li> <li>– Complejos auriculares prematuros frecuentes</li> </ul>
Elevación de NT-proBNP

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal.

micos. En la mitad de los pacientes jóvenes se detecta la presencia de un FOP, a diferencia de la prevalencia de este defecto en la población general, en torno al 20-33% de los sujetos.

Las disecciones de arterias cervicales, los estados de hipercoagulabilidad y las cardiopatías congénitas son procesos a tener en cuenta en la indagación diagnóstica del ictus en pacientes jóvenes. La FA paroxística oculta, de aparición errática, se postula como un mecanismo etiológico cada vez más presente en pacientes de edad avanzada con ictus criptogénicos. En pacientes diagnosticados de ictus criptogénico, tras un estudio etiológico convencional, la realización de una monitorización cardiaca prolongada detecta la presencia de FA paroxística de baja carga en torno al 15% de los casos. En el ensayo multicéntrico CRYSTAL AF (*Cryptogenic Stroke and Underlying AF*) la frecuencia de detección de FA paroxística fue del 9% a los seis meses, 12% al año y 30% a los tres años<sup>17</sup>. Los pacientes en los que la monitorización cardiaca prolongada más rentabilidad obtuvo fueron los de edad avanzada, puntuación elevada en la escala CHA2DS2-VASc<sup>18</sup>, ictus en múltiples territorios o localización cortical, elevación del propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y aquellos con datos de enfermedad auricular izquierda<sup>19,20</sup> (Tabla 2).

Comparados con los ictus de etiología conocida, los ictus criptogénicos suelen cursar con déficit más leves y menores tasas de discapacidad y mortalidad. También la tasa de recurrencia de esta variedad de ictus es menor, siendo del 1,9% durante el primer año y del 0,8% anual del segundo al cuarto año<sup>21</sup>.

La embolia paradójica se define como el paso de un trombo u otro material embólico desde la circulación venosa a la circulación arterial a través de una comunicación, cortocircuito o *shunt* de derecha a izquierda. La variedad

de comunicación más frecuente es el FOP. Más raramente la vía de paso es otra, como otros tipos de defectos de los septos auriculares y ventriculares o las malformaciones pulmonares arteriovenosas. El FOP suele cerrarse a los tres meses de vida, pero puede persistir el defecto que permita el paso entre ambas circulaciones a lo largo de toda la vida. Su diámetro medio es de 4,9 mm, tamaño suficiente para el paso de coágulos capaces de ocluir arterias de gran o mediano calibre. En este contexto, el diámetro del tronco principal de la arteria cerebral media es de 3 mm y el de sus ramas principales de 1 mm.

Las características que apoyan que el mecanismo de un ictus criptogénico sea debido a una embolia paradójica son las siguientes: pacientes jóvenes, que el ictus inicie asociado a una maniobra de Valsalva, antecedente cercano de viaje largo en avión o en coche<sup>22</sup>, presencia de trombosis venosa de miembros inferiores o circulación pélvica, estado de hipercoagulabilidad, localización cortical y, finalmente, ausencia de factores de riesgo vascular habituales como hipertensión, diabetes y tabaquismo. El ASA es otra de las alteraciones de la anatomía cardiaca relacionada con los ictus criptogénicos cuando está asociada a la presencia de FOP.

## POTENCIALES FUENTES EMBÓLICAS EN ICTUS EMBÓLICOS DE FUENTE INDETERMINADA

### Fibrilación auricular y otras anomalías cardíacas

En un análisis retrospectivo del estudio ATHENS se ha observado la presencia de FA en el 10,9% de los pacientes hospitalizados con ESUS, porcentaje que aumenta al 18,2% tras repetición de ECG en el seguimiento ambulatorio. Se estima que los dispositivos para monitorización cardiaca prolongada que registran la actividad hasta durante un año y medio son capaces de detectar FA oculta en entre el 12 y el 29% de los pacientes<sup>3</sup>. Otras alteraciones auriculares relacionadas son la fibrosis auricular izquierda, la dilatación auricular izquierda y el índice de volumen de la aurícula izquierda. Respecto al ventrículo izquierdo, en un estudio donde se analizaron los resultados de la RM cardiaca de pacientes con ESUS asociados a infarto de miocardio o disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección < 50%), se observó que el 29% de los pacientes (4 de los 14) presentaba un trombo ventricular izquierdo, recomendando la realización de esta prueba de imagen para poder subclasificar los ESUS como cardioembólicos en pacientes con estas cardiopatías<sup>23</sup>.

### Estenosis carotídea no significativa

La prevalencia de estenosis carotídea no significativa es considerablemente elevada en pacientes con ESUS, con una prevalencia del 48,5%. Se ha observa-

do en diversos trabajos que la presencia de estenosis carotídea moderada es más frecuente en el lado ipsilateral al hemisferio afectado por los ESUS, por lo que un importante porcentaje de esta variedad de ictus se asume que sean debidos a ateroembolias. Algunos autores han analizado si las características de las placas influyen en la tasa de eventos, sin encontrarse en general diferencias en este punto cuando se ha realizado la evaluación con angio-TC<sup>24</sup>. Sin embargo, en un estudio que empleó la RM para la evaluación de 35 pacientes con ESUS, sí se observó que la presencia de hemorragia intraplaca era más frecuente en el lado ipsilateral (20 vs. 8,6%)<sup>25</sup>.

### Placas del arco aórtico

La aterosclerosis del arco aórtico se considera otra fuente potencialmente embólica de ESUS. Para la prevención secundaria de los pacientes con ictus y placas del arco aórtico se ha estudiado tanto la antiagregación como la anticoagulación, sin poder concluir que existan diferencias en la recurrencia de ictus entre ambas terapias. En el estudio NAVIGATE<sup>26</sup> se realizó ecocardiograma transesofágico a un 19% de los pacientes y en estos se detectó aterosclerosis del arco aórtico en un 29% de los casos. Dentro de los pacientes con placas aórticas, casi un tercio correspondían a placas aórticas complejas (grosor  $\geq 4$  mm, ulceración o presencia de un trombo móvil). Los pacientes con placas complejas tenían más edad y más factores de riesgo vascular. Se observó una tendencia a presentar embolias en múltiples territorios en los pacientes con esta variedad de placas<sup>4</sup>.

### ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON ICTUS EMBÓLICOS DE FUENTE INDETERMINADA

El estudio NAVIGATE<sup>26</sup> comparó la seguridad y eficacia de 15 mg de rivaroxabán frente a 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con ESUS. No se demostró que el rivaroxabán fuera superior en la prevención del ictus recurrente, pero sí se observó un mayor riesgo de sangrado en el grupo de pacientes anticoagulados, por lo que el ensayo tuvo que ser prematuramente interrumpido.

El estudio RESPECT-ESUS<sup>27</sup>, publicado en 2019, un año después de NAVIGATE, comparó la tasa de recurrencia de ictus en pacientes con ESUS tratados con dabigatrán a dosis de 110 o 150 mg cada 12 h frente a 100 mg de AAS. No se demostró superioridad del dabigatrán en la prevención de ictus isquémicos, que también se relacionó con mayor tasa de eventos hemorrágicos (hemorragias menores) en los pacientes anticoagulados.

En 2021 se publicó un subestudio del ensayo NAVIGATE cuya conclusión fue que en los pacientes con disfunción ventricular izquierda el rivaroxabán reduce la aparición de ictus isquémicos o embolia sistémica tras

un primer ESUS en comparación con AAS. Las tasas de eventos fueron del 2,4% (intervalo de confianza del 95% IC 95%: 1,1-5,4) en los asignados a rivaroxabán frente al 6,5% (IC 95%: 4,0-11,0) en los asignados a AAS<sup>28</sup>.

### Ensayos clínicos: discusión

Los criterios de definición de ESUS<sup>1</sup> que se emplearon en ambos ensayos permiten la inclusión de pacientes con estenosis de hasta el 50% de los vasos extracraniales correspondientes al área sintomática de isquemia. Se ha observado en diversos estudios que es mucho más frecuente detectar placas carotídeas con estenosis no significativas en el lado ipsilateral con respecto al contralateral al ictus, lo que hace considerar que tengan un papel etiológico en los ESUS de los pacientes con estas alteraciones<sup>24,29</sup>.

La RM permite definir con más precisión la morfología de los infartos cerebrales y puede ser una herramienta más útil que la TC para clasificar a estos pacientes. Según los criterios de neuroimagen de ESUS, no es obligatorio que se realice una RM, pudiendo emplearse solo la TC craneal para la clasificación del ictus como «no lacunar» (normalmente a las 24-48 horas tras el inicio del ictus). El estudio de los vasos intracraniales en el ensayo NAVIGATE no era requisito para la inclusión, pero si este se realizaba, se excluía a los pacientes con estenosis aterosclerótica de al menos el 50% en las arterias del área sintomática. Tampoco se estableció como criterio en estos ensayos la evaluación de las placas del arco aórtico.

Teniendo en cuenta que muchos de los ESUS pueden corresponder a ateroembolias procedentes de placas ateroscleróticas con estenosis menores del 50%, donde la prevención secundaria con anticoagulación no sería superior a la antiagregación, y que la neuroimagen por RM es capaz de discernir mejor que la TC craneal las lesiones de características embólicas, se estima que empleando unos criterios de selección más restrictivos orientados a estudiar a los pacientes con ESUS de perfil cardioembólico se pueda demostrar la superioridad de los anticoagulantes para la prevención de recurrencias.

En cuanto a la evaluación del arco aórtico, se valora mejor con ecocardiograma transesofágico. Se realizaron de forma arbitraria más procedimientos de este tipo a pacientes más jóvenes, con menor perfil aterosclerótico. A su vez, las placas aórticas complejas pueden haber perdido precisamente la propiedad de complejas en el momento de su ruptura y migración del trombo, por lo que puede estar infraestimado el porcentaje de ESUS secundarios a ateroma del arco aórtico.

Actualmente está completado y pendiente de publicación el tercer estudio de estas características, el ensayo ATTICUS, que involucra al apixabán<sup>30</sup>. El objetivo primario se basa en una RM basal y otra de control a los 12 meses para determinar la aparición de nuevas lesiones

**TABLA 3.** Ensayos clínicos en pacientes con ESUS

Ensayo	NAVIGATE	RE-SPECT ESUS	ATTICUS
Fármaco	Rivaroxabán 15 mg/24 h vs. AAS 100 mg/24 h	Dabigatrán 110-150 mg/12 h vs. AAS 100 mg/24h	Apixabán 2,5-5 mg/12 h vs. AAS 100 mg/24 h
Duración	11 meses	19 meses	12 meses
Objetivos principales	Ictus isquémico, ictus hemorrágico o embolia sistémica; tasa de hemorragias mayores	Recurrencia del ictus, tasa de hemorragias mayores	Detección de $\geq 1$ lesiones isquémicas en RM con respecto a RM basal*
Criterios de inclusión			
ESUS reciente	7 días y 6 meses	0-3 meses (0-6 meses en pacientes seleccionados) <sup>†</sup>	3-7 días
Situación funcional basal		eRm $\leq 3$	
Neuroimagen de parénquima	TC o RM infarto no lacunar	TC o RM (infarto no lacunar) <sup>‡</sup>	TC o RM infarto no lacunar
Neuroimagen arterial <sup>§</sup>	Ausencia de estenosis $> 50\%$ u oclusión carotídea sintomática	Se excluyen estenosis $\geq 50\%$ extracraneales o intracraneales proximales al área de isquemia	Se excluyen estenosis $\geq 50\%$ extracraneales o intracraneales proximales al área de isquemia
Monitorización cardíaca	Ausencia de FA durante registro ECG $\geq 24$ h	Ausencia de FA $> 6$ minutos <sup>¶</sup> durante registro ECG $\geq 20$ h	
Factores de riesgo de cardioembolia			Al menos uno de los siguientes: AI $> 45$ mm; ecocontraste espontáneo en la orejuela de la AI; velocidad de flujo $< 0,2$ m/s en la orejuela de la AI; CHA2DS2-Vasc $\geq 4$ ; foramen oval permeable
Criterios de exclusión			
Situación funcional basal	eRm $\geq 4$	eRm $\geq 4$ o imposibilidad para deglutir	
Neuroimagen			Infarto cerebral con afectación $> 30\%$ del territorio de la arteria cerebral media
Patología cardioembólica mayor	FA, trombo intracardiaco	FA, <i>flutter</i> auricular, trombo intracardiaco, prótesis valvular (mecánica o biológica), mixoma auricular, endocarditis	FA, <i>flutter</i> auricular, trombo intracardiaco, prótesis valvular (mecánica o biológica), IAM reciente, mixoma auricular, FE $< 30\%$ , endocarditis
Tratamiento antitrombótico	Indicación de anticoagulación o antiagregación crónica	Necesidad de anticoagulación a criterio del investigador	Indicación de anticoagulación o antiagregación crónica
Otras causas específicas de ictus	Diseccción, arteritis, vasoespismo, migraña, drogas de abuso	Diseccción, arteritis, vasoespismo, migraña, drogas de abuso	Diseccción, arteritis, vasoespismo, migraña, drogas de abuso
Insuficiencia renal	Filtrado glomerular $< 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Aclaramiento de creatinina $< 30$ ml/min	Aclaramiento de creatinina $< 15$ ml/min

\*Objetivos secundarios: combinación de ictus isquémicos, ictus hemorrágicos y embolias sistémicas; combinación de eventos vasculares mayores (ictus, IAM, muerte); eventos hemorrágicos clínicamente relevantes mayores y menores; cambio en la función cognitiva (test MOCA); cambio en la calidad de vida (cuestionario EQ-5D).

<sup>†</sup>Pacientes seleccionados: mayores de 60 años y al menos un factor de riesgo para recurrencia de ictus.

<sup>‡</sup>Infarto cortical o infarto subcortical  $> 1,5$  cm en TC (realizado al menos 24-48 h tras el inicio del ictus) o  $> 2$  cm en secuencias de difusión de RM.

<sup>§</sup>Arteriografía, angio-RM, angio-TC o Doppler.

<sup>¶</sup>Episodio único de FA o por suma de episodios independientes.

AAS: ácido acetilsalicílico; ESUS: ictus embólico de fuente indeterminada; RM: resonancia magnética; eRM: escala de Rankin modificada; TC: tomografía axial computarizada; AI: aurícula izquierda; FA: fibrilación auricular; IAM: infarto agudo de miocardio; FE: fracción de eyección.

isquémicas. Como elemento diferenciador, uno de los criterios de inclusión es que los pacientes deben presentar algún factor de riesgo de cardioembolia (Tabla 3).

Entre estas nuevas líneas de investigación, que estudian a los pacientes de forma más selectiva, se encuentra activo el ensayo ARCADIA, que compara apixabán 2,5-5 mg/12 h vs. AAS 81 mg/24 h en pacientes con ESUS que presentan cardiopatía auricular<sup>31</sup>, definida como uno o más de los siguientes criterios: fuerza terminal de la onda P > 5,000  $\mu$ V/ms en la derivación V1 del ECG, NT-proBNP sérico > 250 pg/ml, e índice de diámetro de la aurícula izquierda  $\geq$  3 cm/m<sup>2</sup> en el ecocardiograma.

Hay también en marcha ensayos aleatorizados en fase de reclutamiento que indagan la eficacia de otras modalidades de tratamiento preventivo. En el estudio AREST-ESUS se está comparando la combinación de rivaroxabán 2,5 mg y 80 mg de AAS frente a 80 mg de AAS más placebo<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

Los ESUS son la variedad más frecuente de ictus criptogénico y suponen el 20% de todos los ictus isquémicos. Su tasa de recurrencia anual está en torno al 5%. En los ensayos aleatorizados que investigan cuál es la mejor terapia para prevenir nuevos eventos no se han detectado diferencias entre la antiagregación y la anticoagulación, habiendo una mayor tasa de hemorragias en los pacientes que reciben anticoagulantes.

Las fuentes embolígenas que pueden producirlos son múltiples, lo que puede explicar los resultados de los trabajos publicados debido a la heterogeneidad de los pacientes seleccionados. La inclusión de criterios de selección más específicos, clasificando a los pacientes según la fuente potencialmente embolígena (estenosis carotídeas no significativas, cardiopatías, ateroma del arco aórtico) puede permitir encontrar diferencias e indicar una terapia específica para cada perfil de paciente.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONFLICTOS DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

### Protección de personas y animales

El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

## Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hart RG, Diener H-C, 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(4):429-38.
- Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic stroke of undetermined source: A systematic review and clinical update. *Stroke.* 2017;48(4):867-72.
- Schäbitz WR, Köhrmann M, Schellinger PD, Minnerup J, Fisher M. Embolic stroke of undetermined source: Gateway to a new stroke entity? *Am J Med.* 2020;133(7):795-801.
- Ntaios G, Pearce LA, Meseguer E, Endres M, Amarencu P, Ozturk S, et al. Aortic arch atherosclerosis in patients with embolic stroke of undetermined source: An exploratory analysis of the NAVIGATE ESUS Trial. *Stroke.* 2019;50(11):3184-90.
- Wojcik K, Milburn J, Vidal G, Steven A. Carotid webs: Radiographic appearance and significance. *Ochsner J.* 2018;18(2):115-20.
- Adams HP, 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.
- Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):54-9.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(2):179-96.
- Mazzucco S, Li L, Binney L, Rothwell PM; Oxford Vascular Study Phenotyped Cohort. Prevalence of patent foramen ovale in cryptogenic transient ischaemic attack and non-disabling stroke at older ages: a population-based study, systematic review, and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2018;17(7):609-17.
- Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, et al. Prevalence and overlap of potential embolic sources in patients with embolic stroke of undetermined source. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(15):e012858.
- Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7):e364-467.
- Messé SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;87(8):815-21.
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2000;10(6):490-6.
- Valdivieso CG. Foramen oval permeable e ictus criptogénico. *Rev Urug Cardiol.* 2019;34(2):185-91.
- Kiernan TJ, Yan BP, Cubeddu RJ, Rengifo-Moreno P, Gupta V, Inglessis I, et al. May-Thurner syndrome in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an important clinical association. *Stroke.* 2009;40(4):1502-4.
- Mac Grory B, Flood SP, Apostolidou E, Yaghi S. Cryptogenic stroke: Diagnostic workup and management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019;21(11):77.
- 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(26):2478-86.
- Grouin C, Deléger L, Rosier A, Temal L, Dameron O, van Hille P, et al. Automatic computation of CHA2DS2-VASc score: Information extraction from clinical texts for thromboembolism risk assessment. *AMIA Annu Symp Proc.* 2011;2011:501-10.
- Taina M, Vanninen R, Hedman M, Jäkälä P, Kärkkäinen S, Tapiola T, et al. Left atrial appendage volume increased in more than half of patients with cryptogenic stroke. *PloS One.* 2013;8(11):e79519.
- Pessoa-Amorim G, Mancio J, Vouga L, Ribeiro J, Gama V, Bettencourt N, et al. Impaired left atrial strain as a predictor of new-onset atrial fibrillation after aortic valve replacement independently of left atrial size. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(6):466-76.
- Saver JL. Cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2065-74.

22. Belvis R, Masjuan J, García-Barragán N, Cocho D, Martí-Fàbregas J, Santamaría A, et al. Stroke and pulmonary thromboembolism after a long flight. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2005;12(9):732-4.
23. Takasugi J, Yamagami H, Noguchi T, Morita Y, Tanaka T, Okuno Y, et al. Detection of left ventricular thrombus by cardiac magnetic resonance in embolic stroke of undetermined source. *Stroke.* 2017;48(9):2434-40.
24. Ospel JM, Singh N, Marko M, Almekhlafi M, Dowlathshahi D, Puig J, et al. Prevalence of ipsilateral nonstenotic carotid plaques on computed tomography angiography in embolic stroke of undetermined source. *Stroke.* 2020;51(6):1743-9.
25. Singh N, Moody AR, Panzov V, Gladstone DJ. Carotid intraplaque hemorrhage in patients with embolic stroke of undetermined source. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2018;27(7):1956-9.
26. 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(23):2191-201.
27. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1906-17.
28. Merkle AE, Pearce LA, Kasner SE, Shoamanesh A, Birnbaum LA, Kamel H, et al. Left ventricular dysfunction among patients with embolic stroke of undetermined source and the effect of rivaroxaban vs. aspirin: A subgroup analysis of the NAVIGATE ESUS randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(12):1454-60.
29. Ntaios G, Swaminathan B, Berkowitz SD, Gagliardi RJ, Lang W, Siegler JE, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2019;50(9):2477-85.
30. Geisler T, Poli S, Meisner C, Schreieck J, Zuern CS, Nägele T, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2017;12(9):985-90.
31. Kamel H, Longstreth WT, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. The Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In prevention After cryptogenic stroke randomized trial: Rationale and methods. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2019;14(2):207-14.
32. Razavi AS. Aspirin plus rivaroxaban efficacy and safety in embolic stroke of undetermined source: A randomized, placebo controlled, outcome assessor blind, feasibility study. NCT04273516 [Internet]. National Institutes of Health, U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov; septiembre de 2021 [citado: 26/12/2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273516>