

UAH

Ictus criptogénico y FAPS: ¿Causalidad o casualidad?

Grado en Medicina

Presentado por:

D^a María Uribarren Movilla

Tutorizado por:

Dr. Jose Luis Calleja

Dr. Luis Manzano

Alcalá de Henares, a 5 de Julio de 2020

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

TÍTULO:

Ictus criptogénico y FAPS: ¿Causalidad o casualidad? / Cryptogenic stroke and PAF: ¿Causality or casualty?

AUTOR:

María Uribarren Movilla. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá.

TUTORES:

Dr. Jose Luis Calleja. Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Ramón y Cajal. Profesor asociado de Medicina en la Universidad de Alcalá.

Dr. Luis Manzano. Jefe de Servicio de Medicina Interna Hospital Universitario Ramón y Cajal. Catedrático de Medicina en la Universidad de Alcalá.

PALABRAS CLAVE:

Ictus criptogénico, ESUS, etiopatogenia, algoritmo diagnóstico, fibrilación auricular, monitorización, anticoagulación, antiagregación, tratamiento.

Cryptogenic stroke, ESUS, etiopathogenesis, diagnostic algorithm, atrial fibrillation, monitoring, anticoagulation, antiplatelet therapy, treatment.

RESUMEN:

El término *ESUS*– *embolic stroke of undetermined source* – fue introducido en 2014 para incluir a todos aquellos pacientes con ictus no lacunares de etiología desconocida. Respecto a los criterios TOAST representaba un avance hacia una selección más “positiva” de pacientes, al proponer un algoritmo diagnóstico mínimo para poder clasificar un ictus criptogénico como *ESUS*.

En España, según datos de la SEN cada año se producen 71.780 nuevos casos de ictus con 27.000 defunciones situándose como la segunda causa de muerte en España. De todos los ictus el 85% de éstos son isquémicos y dentro de este grupo, *ESUS* representa un 17% del total. Eso supondría una incidencia anual de más de 10.000 casos.

Tras la información aportada por los ensayos clínicos EMBRACE y CRYSTAL AF la FAPS – fibrilación auricular paroxística silente – cobró un papel relevante como mecanismo patogénico de los ictus criptogénicos. Esta afirmación abre la posibilidad a un manejo terapéutico diferente, al que se veía preconizando: la anticoagulación.

Sin embargo, la publicación reciente de los resultados “negativos” de los ensayos clínicos con ACOD, mantiene abierta la controversia sobre la aproximación terapéutica de estos pacientes, abriendo nuevos paradigmas.

Este trabajo pretende revisar el impacto que ha creado el término *ESUS* en la comunidad científica: su acogida, su fisiopatología, el despistaje de FAPS como mecanismo principal, el manejo terapéutico basado en la evidencia, las críticas más actuales y las perspectivas de futuro.

The term ESUS- embolic stroke of undetermined source - was introduced in 2014 to include all patients with nonlacunar stroke of unknown etiology. With regard to the TOAST criteria, it represented a step towards a more "positive" selection of patients, proposing a minimum diagnostic algorithm to be able to classify a cryptogenic stroke as ESUS.

According to SEN data, 71,780 new cases of stroke with 27,000 deaths occur each year in Spain, making it the second leading cause of death. Of all strokes, 85% are ischemic and within this group, ESUS accounts for 17% of the total. This would mean an annual incidence of more than 10,000 cases.

After the information provided by the clinical trials EMBRACE and CRYSTAL AF the SPAF – silent paroxysmal atrial fibrillation – played a significant role as a pathogenic mechanism of cryptogenic stroke. This statement opens up the possibility of a different therapeutic treatment, to that which was advocated: anticoagulation.

However, the recent publication of the "negative" results of the clinical tests with ACOD, keeps open the controversy about the therapeutic approach of these patients, opening new paradigms.

This paper aims to review the impact that the term ESUS has created on the scientific community: its reception, its pathophysiology, the screening of FAPS as the main mechanism, the therapeutic management based on evidence, the most current criticisms and the future prospects.

RELACIÓN DE ABREVIATURAS:

ESUS – *embolic stroke of undetermined source*, ictus embólico de origen indeterminado.

FAPS o PAF – Fibrilación auricular paroxística silente.

FA – Fibrilación auricular.

ECG – Electrocardiograma.

ACO o OAC – Anticoagulación oral.

ACOD – Anticoagulante de acción directa.

AAS – Ácido acetil salicílico.

TAC – Tomografía axial computarizada.

RMN – Resonancia magnética nuclear.

CID – Coagulación intravascular diseminada.

AIT – Accidente isquémico transitorio.

FOP – Foramen oval permeable.

IC – Insuficiencia cardiaca.

MCI – Monitor cardiaco implantable.

ECR – Ensayo clínico randomizado.

SRA – *Stroke risk analysis*; análisis del riesgo de ictus.

ESV – Extrasístoles supraventriculares.

FEVI – Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

NIHSS – *National institute of health stroke scale*.

QALY – *Quality adjusted life years*; año de vida ajustado por calidad.

SEN – Sociedad Española de Neurología.

SEC – Sociedad Española de Cardiología.

TOAST- Clasificación de los subtipos de ictus isquémico, en función de su etiología. Propuesto en el *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El concepto de ictus criptogénico abarca todos aquellos ictus cerebrales isquémicos sin causa identificada. Los criterios TOAST conformaron una de las primeras clasificaciones etiológicas más extendidas para los ictus isquémicos.¹ Un ictus era clasificado dentro del subgrupo criptogénico si cumplía cualquiera de las siguientes tres situaciones: identificación de dos o más causas; estudio etiológico exhaustivo negativo; estudio etiológico insuficiente. Según estos criterios de exclusión, la tasa de ictus clasificados como criptogénicos era muy variable, dependiendo del algoritmo diagnóstico básico utilizado.² Esta tasa oscilaba entre un 20-40% según diferentes estudios, disminuyendo cuanto más exhaustivo fuese el examen que se realizaba al paciente.^{3,4}

En respuesta a este problema se creó en 2014 un nuevo término: ESUS, del inglés *Embolic stroke of undetermined source*.⁵ Representa un algoritmo diagnóstico concreto para poder clasificar un ictus isquémico bajo la etiqueta de “idiopático”. Es decir, promueve una clasificación más positiva y con relevancia en el manejo clínico, en comparación con las clasificaciones anteriores. En estudios recientes del *ESUS Global registry*,⁶ la prevalencia de pacientes diagnosticados de *ESUS* rondaba el 16 % (IC 95%: 15%-18%), en un registro global de 2.144 pacientes, donde la variabilidad entre continentes no era alta: entre un 16%-20%.⁶

Este nuevo constructo clínico defiende la idea de la que la mayoría de ictus clasificados como criptogénicos tienen una fisiopatología embólica, no detectada en las pruebas rutinarias.^{5,22} Esta teoría es avalada por los siguientes aspectos: En primer lugar, el análisis histopatológico de especímenes extraídos en pacientes con *ESUS*.³ En segundo lugar, la alta tasa de recurrencia (9.1%; 24.0%; 31.9% al año, 5 y 10 años respectivamente). En tercer lugar, *ESUS* aparece en pacientes más jóvenes y con menos factores de riesgo vasculares⁷. Estos matices abogan por la existencia de causas no descubiertas, que tengan un carácter paroxístico, así como un potencial embolígeno menor que otras enfermedades más fácilmente identificables causantes de ictus isquémicos. Las posibles causas de recurrencia incluyen fibrilación atrial paroxística silente,

tromboembolismos arteriales, foramen oval persistente, anormalidades estructurales cardíacas y otras etiologías menos comunes.

Los émbolos de origen cardíaco son la causa más común de ictus embólico y la fibrilación atrial es la causa más común de cardioembolismo.⁸ Por lo tanto, es lógico pensar que, si la mayoría de *ESUS* parecen tener un origen embólico, la fibrilación auricular puede tener un papel importante en su etiopatogenia. Hay que tener en cuenta que la FA a menudo es asintomática, con frecuencia paroxística y por tanto difícil de detectar con los estudios convencionales – conocida como FAPS –. Las estrategias de monitorización para la detección de FAPS son múltiples: Holter-ECG, telemetría cardíaca y monitores implantables cardíacos. Utilizando estas técnicas, los resultados del estudio *CRYSTAL-AF*¹⁰ y del estudio *EMBRACE*¹¹ reportan una incidencia no despreciable de FA en pacientes con ictus criptogénico – incidencia de FAPS del 16.1% a los 30 días con monitorización cardíaca continua externa en el *EMBRACE* y 8.9% a los 6 meses con monitorización cardíaca interna en el *CRYSTAL-AF* –. Estos dos ensayos clínicos, así como varios metaanálisis, demuestran una mayor tasa de detección de FAPS cuanto más se alarga la monitorización; así como la correlación entre ciertos factores del paciente y una mayor probabilidad de detectar FAPS.

Uno de los aspectos más relevantes de la detección de FAPS en pacientes radica en un cambio del manejo terapéutico. Según el estudio *WARSS*¹², la terapia con anticoagulantes, en este caso warfarina, no demostró ser superior frente a la terapia convencional con AAS, ni en reducción de mortalidad, ni en la prevención de recurrencias. En pacientes con ictus criptogénicos las guías de tratamiento proponen de elección la terapia con antiagregantes. La detección de FAPS después de un *ESUS* no siempre implica causalidad, pero ofrece una oportunidad de reducir la recurrencia, llevando en la mayoría de casos a un cambio en el manejo clínico: de antiagregación a anticoagulación.^{5, 10, 11}

Basándose en estas premisas se puede entender la puesta en marcha de dos ensayos clínicos - *RESPECT-ESUS* y *NAVIGATE ESUS*- que comparan la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa frente a la antiagregación plaquetaria en un grupo heterogéneo como son los pacientes diagnosticados de *ESUS*.

Frente a los resultados recientemente publicados, surgen nuevas preguntas sin una respuesta concreta hasta la fecha. Este trabajo pretende analizar algunas de las posibles explicaciones para estos resultados. Para ello se realizará un análisis desde el comienzo del cambio del término ictus criptogénico a *ESUS*, explicando su definición, los posibles mecanismos fisiopatológicos, el algoritmo diagnóstico, manejo terapéutico encaminado a la prevención de la recurrencia. El trabajo se centrará en la detección de FAPS en *ESUS* analizando su incidencia, los diferentes métodos y la dificultad de establecer su diagnóstico, así como el análisis de los factores predictores que aumentan la probabilidad de detección de FAPS. Siguiendo este hilo conductor, se procederá a revisar las guías actuales de manejo de los pacientes con *ESUS*, los cambios en el manejo terapéutico que pueden aportar los resultados de los nuevos ensayos clínicos. Por último, se realizará una discusión de todos los resultados expuestos, con un análisis centrado en las áreas de incertidumbre actuales; para terminar con una pincelada de las posibles perspectivas de futuro.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Para la realización del trabajo y lograr los objetivos propuestos, se ha realizado una revisión bibliográfica del tema propuesto. En primer lugar, se estableció un objetivo de búsqueda teniendo en cuenta la necesidad de información: “detección de FAPS en *ESUS*”. En segundo lugar, se identificaron los conceptos sobre los que se quería obtener información: 1- *ESUS*; 2- FAPS y métodos de detección; 3- *ESUS* y FAPS; 4- Manejo y prevención de recurrencias *ESUS*; 5- Perspectivas de futuro o nuevos artículos que puedan cambiar la práctica clínica. En tercer lugar, se realizó una búsqueda y lista - Tabla 1 - de los términos *MESH* relativos a los conceptos anteriores en DeCS - <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> - y en HONselect - http://www.hon.ch/HONselect/index_sp.html -. En cuarto lugar, se seleccionaron las fuentes de información a consultar. Se han consultado libros de la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, la biblioteca del Hospital Central de la Defensa – Gómez Ulla, así como distintas bases de datos. La base de datos utilizada ha sido PubMed-NCBI - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> -. En quinto lugar, se planteó una estrategia de búsqueda con los términos *MESH* – Tabla 1 – y operadores booleanos. En sexto lugar, se lanzó la estrategia de búsqueda en PubMed, aplicándose los siguientes filtros “publicados en los últimos 5 años” – 44 de los 66 artículos finales –; “humanos”, “best match” seleccionando finalmente un total de 66 artículos. En séptimo lugar, se revisó el contenido de dichos artículos, agrupándolos según su “naturaleza” en: revisiones sistemáticas – 7 –; Meta-análisis – 8 –; artículos basados en ensayos clínicos – 11 –; estudios comparativos – 3 –; ensayos clínicos con datos publicados y/o en marcha – 10 –.

Por último, para la gestión de las referencias bibliográficas, así como citas se ha utilizado el gestor de referencias bibliográficas facilitado por la Universidad de Alcalá: Refworks classic.

CONCEPTO	ESUS	FAPS	DETECCIÓN	MANEJO	RECURRENCIA /PREVENCIÓN
INGLÉS	<i>ESUS; Cryptogenic stroke; Embolic stroke</i>	<i>Paroxysmal atrial fibrillation; Silent atrial fibrillation; PAF</i>	<i>Diagnosis; Detection; Screening; Monitoring; Holter monitoring; ECG monitoring</i>	<i>Managment; treatment; therapy; Antiagregation; Anticoagulation; OAC</i>	<i>Recurrence Stroke prevention</i>
ESPAÑOL	<i>Ictus criptogénico</i>	<i>Fibrilación auricular silente; fibrilación auricular paroxística; FAPS</i>	<i>Diagnóstico; Detección; Monitorización; ECG</i>	<i>Manejo; Tratamiento; Terapia; Antiagregación; Anticoagulación</i>	<i>Recurrencia; Prevención.</i>

Tabla 1 – Lista de términos MESH en inglés y español, ordenados según el concepto del que se quería obtener la información.

RESULTADOS:

1. DE ICTUS CRIPTOGÉNICO A *ESUS*.

Cada año, más de 795.000 pacientes padecen un ictus en EEUU.⁷ Según la *ASA – American Stroke Association*- los ictus se pueden clasificar según su mecanismo fisiopatológico en dos tipos:¹³

- Hemorrágico: Ocurre cuando un vaso cerebral dañado se rompe y sangra. Las dos enfermedades de los vasos más relacionadas con este tipo de ictus son: aneurismas y malformaciones arteriovenosas. La causa más común de ictus hemorrágico es el mal control de la presión arterial. Es responsable de aproximadamente el 13 % de todos los ictus.
- Isquémico: Ocurre cuando una de los vasos cerebrales se obstruye. Explica el 87% de todos los ictus. Dentro de esta clasificación, los ictus isquémicos se pueden subclasificar según sus mecanismos fisiopatológicos en:⁵
 - Lacunares/ por enfermedad de pequeño vaso: 25%.
 - Estenosis aterosclerótica de mayor del 75% en grandes vasos: 25%.
 - Ictus criptogénicos: 25%.
 - Ictus cardioembólico: 20%.
 - Enfermedades inusuales: 5%.

Una vez excluidos los ictus isquémicos lacunares – 25% – e ictus por enfermedades inusuales – 5% - debidos a mecanismos hemodinámicos, vasoespasmos o formación de trombos in situ – el 70% restante se deben a mecanismos embolígenos.⁵ Por lo tanto, podemos afirmar que la mayoría de ictus isquémicos tienen un origen embolígeno. Estos émbolos pueden tener un origen en las válvulas o cámaras cardiacas izquierdas – émbolos cardiacos –; en las arterias cerebrales proximales o arco aórtico – émbolos arteriogénicos –; en las venas – émbolos paradójicos –. Los estudios histopatológicos de estos émbolos demuestran que la mayoría contienen un trombo en su composición, que se asemejan a los trombos cardioembólicos.^{3,5}

La importancia de conocer la etiología de los ictus es doble. En primer lugar, el pronóstico difiere entre los diferentes subgrupos de ictus. Así, la mortalidad es mayor en pacientes con émbolos ateroscleróticos que en pacientes con ictus lacunares; a su vez la tasa de recurrencia, el grado de discapacidad y la mortalidad es superior en pacientes con ictus cardioembólicos.¹ En segundo lugar, el manejo clínico también difiere entre los distintos subgrupos de ictus isquémico.^{5,1,9} Un problema surge entonces, cuando existe un ictus isquémico no lacunar, en el que se ha descartado un origen cardioembólico, un origen aterosclerótico u otras causas menos usuales. Este tipo de ictus reciben el nombre de ictus criptogénico.

Este término fue propuesto por primera vez, como un subgrupo dentro de la clasificación TOAST.¹ Ésta surge precisamente como respuesta a la necesidad de clasificar etiológicamente a los pacientes con ictus. Incluye 5 categorías: 1- aterosclerosis de grandes vasos; 2- cardioembolismo; 3- lacunares; 4- ictus de otra etiología; 5- ictus de etiología indeterminada, también conocido como ictus criptogénico. En este último caso, se puede llegar al diagnóstico por tres situaciones: 1 – identificación de dos o más factores causales; 2 – evaluación incompleta; 3 – evaluación completa, pero negativa para cualquier etiología. El diagnóstico se basaba en características clínicas, pruebas radiológicas cerebrales – TAC o RMN –, cardiacas – ecocardiografía –, doppler de las arterias extracraneales, arteriografía y estudios de hipercoagulabilidad para descartar estados protrombóticos; sin concretar un algoritmo de diagnóstico. Esta falta de consenso implicaba, que a la hora de clasificar a un paciente como “ictus criptogénico”, la frecuencia de diagnóstico fuese muy variable: desde un 10% hasta un 40% dependiendo de la profundidad del estudio realizado.⁴

1.1 Definición de *ESUS*:

En 2014, un artículo publicado en la revista *Lancet*⁵ propone la adopción de un nuevo término, que evitaría la clasificación “negativa” de los pacientes diagnosticados de ictus criptogénicos – por falta de criterios específicos, y ausencia de algoritmos diagnósticos concretos –. *ESUS* – *Embolic stroke of undetermined source* – englobaría a partir de entonces a todos los pacientes con ictus criptogénicos de posible causa embólica, tras haberles realizado un extenso y concreto algoritmo diagnóstico que excluya un origen cardioembólico de alto riesgo embolígeno, aterosclerosis oclusiva, ictus lacunares y otras etiologías poco comunes. En este mismo artículo

se comparan los criterios diagnósticos, se propone un nuevo algoritmo de pruebas y se describen las limitaciones del término ictus criptogénico vs. *ESUS*. Este nuevo término implicaba dos cambios sustanciales.

En primer lugar, al crear un algoritmo diagnóstico específico se pretendía disminuir el número de pacientes con diagnóstico de *ESUS*, aumentando su sensibilidad y especificidad. Una revisión sistemática de los artículos publicados desde 2014 hasta 2018, verificó que este objetivo se cumplía.¹⁵ De los 14.810 pacientes analizados el porcentaje de ictus criptogénico con los criterios TOAST oscilaba entre el 12,9% y el 51%. Sin embargo, al aplicar los criterios *ESUS* este porcentaje disminuyó de forma significativa, ya que, aunque oscilaba entre el 6% y el 42%, en la mayoría de estudios se encontraba entre el 8% y el 10%. La proporción de *ESUS* entre los sujetos inicialmente considerados como ictus criptogénico variaba entre el 37% y el 82%.⁶² Igualmente, otro artículo publicado en *New England Journal of Medicine* estima que la disminución de ictus criptogénicos que son clasificados como tal ha disminuido desde un 40% en la década de los 70, hasta un 10-15% en 2016 en centros donde se promueve un diagnóstico más proactivo.⁴

El segundo cambio que buscaba el nuevo término de *ESUS* estaba en relación a su definición y fisiopatología. Como ya se ha explicado, los pacientes *ESUS* comprendían un subgrupo de ictus criptogénico, de probable etiología embólica, en los que se había descartado una causa de alto riesgo cardioembólica y una estenosis arterial clínicamente significativa. El objetivo, era identificar una población de pacientes que se pudiesen beneficiar de anticoagulación “empírica”, en lugar de antiagregación, que es el *standard of care* de los pacientes con ictus criptogénico.^{5,12}

1.2 Fisiopatología:

Basándose en evidencias clínicas¹⁶, radiológicas⁵, histopatológicas³ incluso en perfiles de expresión genética⁵, se acostumbra a afirmar que los ictus criptogénicos tienen un origen embólico, en la mayoría de los casos. Se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos posibles:^{5,3,9}

- Émbolos de origen arteriogénico: Dentro de esta clasificación se incluirían: 1 – Placas ateroscleróticas del arco aórtico; 2 – placas no estenóticas en las arterias cerebrales con

ulceración. En el primer caso, la aterosclerosis del arco aórtico es un mecanismo que no se suele buscar activamente en el proceso de diagnóstico etiológico de los ictus.⁹ En el segundo caso, las placas no estenóticas – <50% – son frecuentes hasta en un 15% de la población anciana. Si bien están relacionadas con un bajo riesgo de producir ictus, se han descrito morfologías y composiciones de las placas que están más asociadas a la producción de tromboembolismo arteriogénico.⁵

- Émbolos paradójicos: Originados en el sistema venosos, pasarían al sistema arterial a través de 1 – un foramen oval permeable; 2 – un defecto en el septo auricular; 3 – una fistula arteriovenosa pulmonar. El foramen oval permeable está presente en 1 de cada 4 personas,⁵ conformando una causa potencial de ictus isquémico mediante la formación del trombo en el propio foramen, o bien, en el sistema venoso. Es especialmente importante valorar la presencia y el tamaño de un aneurisma septal interauricular.⁹
- Émbolos asociados a cáncer: Podrían surgir por dos procesos diferentes: 1 – émbolos tumorales propios; 2 – endocarditis trombótica aséptica o marántica.^{5,3}
- Estados de hipercoagulabilidad: Es un mecanismo potencial de ictus, incluso en estados de función y estructura cardíaca normal y ausencia de aterosclerosis arterial. Es especialmente importante hacer un despistaje en pacientes menores de 50 años sin otra causa identificable. Puede tener un origen arterial: síndrome antifosfolípido, CID, o enfermedad oncológica oculta; o un origen venoso: deficiencia de proteínas C o S, deficiencia de antitrombina III, mutación del factor V de Leiden, mutación en el gen de la protrombina, hiperhomocisteinemia.
- Émbolos de origen cardíaco asociado a factores de bajo riesgo: Son variantes de la normalidad, con un potencial embolígeno bajo. Al menos el 50% de pacientes con AIT o ictus isquémico tienen una de estas variantes. Esta alta tasa de detección es lo que dificulta justificar su prevención primaria con terapia antitrombótica. En este caso, la afectación se puede encontrar a nivel de: 1 – degeneración mixomatosa mitral; 2 – válvula aórtica degenerativa; 3 – ventrículo izquierdo; 4 – anomalías estructurales auriculares; 5 –

arritmias diferentes de la fibrilación auricular, que provoquen estasis sanguíneo.⁵ Otros nuevos estudios sugieren añadir en este grupo: 6 – fibroelastoma papilar; 7 – trombo en la orejuela aórtica izquierda; 8 – mixoma atrial.⁹ En cuanto al punto 4, es interesante hacer un poco más de hincapié, debido a que es un tema cada vez más en estudio.^{9, 16} La cardiopatía de la aurícula izquierda describe la disfunción de la aurícula izquierda, en ausencia de FA; medida por electrocardiografía, marcadores séricos, alteraciones ecocardiográficas. Dentro de estos parámetros se incluyen: morfología y duración de la onda P, especialmente en la derivación V1 del ECG; elevación de del NT- proBNP; aumento del volumen o tamaño auricular izquierdo y variantes morfológicas del apéndice auricular.

- Fibrilación auricular paroxística silente: No hay duda de que la FAPS es un importante contribuidor etiopatogénico de *ESUS* – 4 de cada 10 pacientes clasificados como *ESUS*, se llega a detectar una FAPS. -¹⁵ Esta patología como su propio nombre indica es silente, lo que constituye un reto diagnóstico y suele ser pasada por alto si solo se realiza telemetría cardíaca en el ingreso. Por otro lado, si bien establecer una relación causal entre cualquier episodio de FAPS y un *ESUS* previo es extremadamente complicado, está demostrado que incluso cortos periodos de FA aumentan el riesgo de ictus.⁹ Es importante recordar que la búsqueda sistemática de FA tiene un impacto terapéutico importante: la justificación del tratamiento con ACO en vez de AAS.⁵ Esta fue la base para dos de los estudios de detección de FAPS tras ictus criptogénico, el *CRYSTAL-AF*¹⁰ y el *EMBRACE*¹¹, que demostraron la necesidad de monitorización cardíaca prolongada en pacientes con ictus criptogénico. Estos estudios serán revisados en profundidad en este trabajo más adelante.

1.2 Algoritmo diagnóstico:

Una vez revisada los posibles mecanismos etiopatogénicos es sencillo entender el algoritmo propuesto para el diagnóstico de *ESUS*. El objetivo principal es excluir activamente otras causas potenciales de ictus isquémico, con sus manejos clínicos específicos. Para ello es necesario seguir tres pasos:⁵

1. Confirmar el diagnóstico mediante neuroimagen: TAC o RMN

2. Excluir causas cardíacas: ECG de 12 derivaciones, ecocardiografía transtorácica, monitorización cardíaca de duración igual o superior a 24 horas.
3. Excluir otras causas comunes de isquemia cerebral: historia clínica, anamnesis, pruebas de laboratorio y estudios de imagen de arterias intra y extracraneales – mediante angiografía por catéter, angioRMN, o eco-doppler transcraneal y cervical –.⁹

Por lo tanto, los criterios diagnósticos de *ESUS* incluirían:⁵

- Ictus detectado por TAC y/o RMN no lacunar.
- Ausencia de aterosclerosis intra o extracraneal que causa más del 50% de estenosis luminal en las arterias que nutren el área de isquemia.
- Ausencia de causas con alto potencial de embolismo cardiogénico.
- Ausencia de otra causa específica de ictus identificada – como arteritis, disección arterial, migraña, vasoespasma, fármacos y yatrogenia –.

1.4 Características de pacientes con *ESUS*:

Múltiples estudios recogen datos sobre las características de los pacientes con *ESUS*.^{15, 3, 6, 17, 18, 14} Según una revisión sistemática de artículos entre 2014-2018 que incluía a más de 10.000 pacientes, realizada por Molina-Seguín et al.¹⁴, la edad media de pacientes con *ESUS* se estableció en torno a los 65-68 años. Otros estudios aportan comparativas con pacientes no *ESUS*, coincidiendo en que la edad de éstos era significativamente mayor frente a los pacientes *ESUS*.³ Por otro lado, el riesgo anual de recurrencia oscila entre el 5% y el 14.5%.¹⁴ En los artículos revisados se describieron predictores relacionados con el riesgo de recurrencia en pacientes con *ESUS*. Así, los pacientes con diabetes mellitus, presencia de placas en el cayado aórtico de más de 4 mm o una puntuación superior a dos en la escala CHADS-VASC tuvieron un mayor riesgo de recurrencia.¹⁴ La tasa anual de mortalidad varía entre el 0% y el 13,5%.¹⁴ Cuando este riesgo se compara con pacientes no *ESUS* el riesgo de mortalidad es menor en los pacientes con *ESUS*.^{6, 17, 18} Otro de los estudios sobre la frecuencia y las características clínicas de los pacientes *ESUS* recogidos en un registro global, demostró que estas características eran similares entre los continentes.³⁴ Hasta un 74% de pacientes *ESUS* tenían al menos una causa de bajo riesgo embólico identificada, un 24% tenían dos o más de ellas. Curiosamente la prevalencia de FOP era del 25%, no siendo superior a

aquella esperada en la población general.^{6,3} Los factores de riesgo cardiovasculares convencionales eran menores en pacientes *ESUS* frente a pacientes con ictus de otro subtipo.^{3, 18} En concreto, otro estudio que analizaba los factores de riesgo de los ictus criptogénicos comparándolos con otros subtipos de ictus, demostró que los primeros tenían menos marcadores de aterosclerosis – *p* estadísticamente significativa – y una tendencia – *p* no estadísticamente significativa – a un menor número de marcadores cardioembólicos.¹⁸ Por último, uno de los factores más significativos y a su vez variable fue la proporción de nuevos diagnósticos de FAPS en pacientes *ESUS*, que osciló entre 10.6% y 39.9%.¹⁴ El estudio con mayor porcentaje de diagnóstico de FAPS fue el que utilizó una monitorización más prolongada, más allá de 72 horas. Según dos estudios con datos de seguimiento, más de la mitad de los casos de FAPS se detectó tras la repetición del Holter al cabo de 3-4 meses.¹⁴ Por tanto, existe una clara relación entre la duración de la monitorización cardíaca y la detección de FAPS. Así en el electrocardiograma de admisión la frecuencia de detección es del 3%, en la telemetría hospitalaria de 5% a 8%; en la monitorización Holter de 24 a 48 horas de 3% a 6%; con telemetría ambulatoria del 16% y con dispositivos cardíacos implantables su detección se incrementa hasta el 30%.¹⁵

2. Fibrilación auricular paroxística silente.

La FA fue descrita por primera vez hace más de 100 años. Actualmente es la arritmia cardíaca más prevalente a nivel mundial. La importancia clínica de la detección de FA ha aumentado durante las últimas dos décadas, ya que es una entidad asociada a numerosas complicaciones y costes sanitarios. Recientemente, el estudio llevado a cabo por el *Global Burden of Disease* ha demostrado una prevalencia de 33.5 millones de pacientes afectados, es decir, entre el 2,5% - 3,2% de la población en diferentes países y continentes.¹⁹ En España, el estudio OFRECE demostró una prevalencia en población mayor de 40 años del 4,4%.

Uno de los factores de riesgo más importantes responsable de esta “epidemia” de FA es la inversión de la pirámide demográfica, es decir, el aumento de la edad en la población. En las últimas décadas se ha avanzado en el conocimiento de la etiopatogenia de la FA. El origen parece surgir de la interacción entre factores genéticos predisponentes, actividad eléctrica ectópica y un sustrato

histológico auricular anormal; creando a su vez un *feed back* que produce un aumento de la remodelación cardiaca, empeorando este substrato patológico.²⁰

Las consecuencias clínicas de la FA incluyen embolismo cerebral y periférico, IC, deterioro de la calidad de vida, aumento de la mortalidad. Los émbolos cerebrales, causantes de ictus isquémicos y sus efectos, son devastadores e implican un alto coste socio sanitario. La asociación entre FA e ictus queda patente en numerosos estudios.²⁰ Actualmente la explicación fisiopatológica de esta asociación reside en la hipótesis centenaria: la aurícula produce un estasis de sangre, que forma un trombo, que se desprende y emboliza a las arterias cerebrales. Si bien es cierto que este mecanismo sigue siendo considerado como la causa primaria de tromboembolismo, los nuevos estudios sugieren que la patogénesis del ictus en la FA es más complicada, incluyendo otros factores diferentes de la arritmia en sí.¹⁹

2.1 – FAPS: Métodos de monitorización y tiempo de estudio:

A grandes rasgos, las presentaciones clínicas de la FA, permite clasificarla en tres categorías, que a su vez tendrán un manejo diferente: 1- FA de reciente comienzo; 2- FAPS; 3- FA permanente. La FAPS por definición es autolimitada, usualmente dentro de las primeras 48 horas, aunque algunos autores hablan de hasta 7 días.

El *gold standard* para el diagnóstico de FA es el ECG. El problema para llegar a este diagnóstico surge de su “naturaleza” silenciosa y en ocasiones paroxística. Unos de cada tres pacientes recién diagnosticados de FA no tenían síntomas.¹⁹ Como solución, se acuña el término de FAPS, que se engloba a la detección de episodios de FA paroxística subclínica. La presencia de FAPS durante un ingreso hospitalario puede detectarse mediante el ECG, monitor Holter de 24 horas hasta 7 días. Tras el alta, se pueden incluir estrategias de monitorización a largo plazo: 1- Externa: registrador de eventos activado por el paciente y registrador externo o *wereables*; 2 – Interna: monitor implantable.⁸

Los monitores externos son métodos viables para detectar FAPS en pacientes con duración de días a semanas. Diferentes tecnologías se han desarrollado para este tipo de monitorización a corto-

medio plazo. Las limitaciones son dos: En primer lugar, estas tecnologías al estar dispuestas para una monitorización de corto-medio plazo podrían no detectar el mismo número de casos que si lo comparamos con estrategias de monitorización más prolongada. En segundo lugar, el aumento de la duración de monitorización externa aumenta la probabilidad de detección de FAPS, pero disminuye la adherencia al procedimiento.²⁰

Los monitores implantables representan el método de detección de FAPS más sensible. Los datos del ECG continuo pueden ser revisados por el médico, permitiendo confirmar el diagnóstico, así como la obtención de más información diagnóstica relevante.²¹ Por otro lado, el propio paciente también puede activar el monitor para que grabe cuando experimente síntomas. Sus limitaciones residen en que son dispositivos caros, por lo que su uso clínico en un paciente debe estar justificado. Por otro lado, la inserción de estos monitores conlleva un ligero riesgo asociado a la intervención.

Hay ciertos grupos de pacientes con un mayor riesgo de FAPS, para los cuales se debería considerar monitorización ECG continua.¹⁸ Uno de ellos son los pacientes con ictus criptogénicos o con *ESUS*. En el estudio SMART, 239 pacientes con ictus criptogénicos fueron sometidos a monitorización externa del ritmo cardiaco tras el alta durante 30 días. Los resultados confirmaron que se detectó FAPS en 1 de cada 9 pacientes.²²

La justificación para la búsqueda activa de FAPS en pacientes con ictus criptogénicos es sencilla: un diagnóstico temprano conllevaría un cambio en el manejo terapéutico, que debería disminuir las tasas de recurrencia y mortalidad. Un estudio reciente, sugiere que las tasas de mortalidad y recurrencia en pacientes con ictus y FA conocida frente a aquellos con FA detectada después de un ictus criptogénico – FAPS – son similares; y claramente superiores si las comparamos con los pacientes con ictus sin FA.²³

Sin embargo, las guías antiguas no incluían la monitorización a largo plazo dentro del estudio de pacientes con ictus criptogénicos. Un estudio de cohortes longitudinal, que incluía más de 17.000 pacientes con ictus criptogénico, concluyó que menos de un tercio de pacientes habían sido

sometidos a 24 horas de monitorización mínima recomendada; y menos de 1% de pacientes habían recibido monitorización cardiaca ambulatoria al alta.²⁴

Sobre estas premisas se diseñaron dos de los estudios con más impacto a la hora de estudiar la prevalencia de FAPS en pacientes con ictus criptogénico: el estudio CRYSTAL-AF¹⁰ y el estudio EMBRACE¹¹. El primero utilizando un dispositivo implantable; el segundo un dispositivo externo, de monitorización el ritmo. Parte de la importancia de estos estudios radica en que son los primeros que cuentan con un grupo control.

El estudio CRYSTAL-AF incluía a 441 pacientes mayores de 40 años, que habían tenido un ictus criptogénico en los 90 días previos para determinar si la monitorización cardiaca con un monitor cardiaco implantable – MCI – era más efectiva que la monitorización convencional – ECG en las visitas al médico, según el criterio de éste – a la hora de detectar FAPS. Todos los pacientes habían recibido el diagnóstico de ictus criptogénico tras haber cumplido con los estándares de monitorización cardiaca que sugerían las guías actuales – al menos 24 horas de monitorización con ECG –. Los objetivos principales consistían en medir el tiempo transcurrido hasta la detección del primer episodio de FA – de duración > 30 segundos – en los primeros 6 meses y 12 meses. Los resultados demostraron que una vez transcurridos 6 meses los pacientes en el grupo de MCI la tasa de detección de FA era del 8,9%; frente a los pacientes en el grupo control donde la tasa de detección era del 1,4%. A los 12 meses, la tasa de detección en el grupo de MCI aumentaba hasta el 12,4%; frente al grupo control – un 2% –. Por lo tanto, la tasa de detección de FAPS tras un ictus criptogénico aumenta de forma significativa con MCI.¹⁰

El estudio EMBRACE randomizó aleatoriamente en dos grupos a 572 pacientes mayores de 55 años, con un ictus criptogénico o AIT en los 6 meses previos – todos ellos sin diagnóstico previo de FA, y habiendo cumplido las 24 horas de monitorización cardiaca mínima en su ingreso –. Un grupo – intervenido – monitorizaba a sus pacientes con monitorización externa ambulatorio de 30 días; el otro grupo – control – era monitorizado solo durante 24 horas. El objetivo primario era medir la tasa de detección de nueva FA – episodios de más de 30 segundos – en los primeros 90 días. Los objetivos secundarios incluían: episodios de FA de igual o más de 2,5 minutos de duración y la tasa de anticoagulación a los 90 días. Los resultados, estadísticamente significativos

– $p < 0,05$ – demostraron que la tasa de FA de duración igual o superior a 30 segundos en el grupo control fue de 3,2% frente a un 16,1% en el grupo intervenido. La tasa de FA de duración igual o superior a 2.5 minutos fue de 2,5% en el grupo control; frente a 9,9% en el grupo intervenido. A los 90 días la tasa de pacientes que recibían ACO en el grupo intervenido era de un 18,6% frente a un 11,1% de pacientes en el grupo control. Por lo tanto, en los pacientes con ictus criptogénicos o AIT la tasa de detección de FA era claramente superior con monitorización ECG prolongada. Aproximadamente 10 pacientes necesitan ser monitorizados con esta técnica para establecer un nuevo diagnóstico de FAPS¹¹

Estos dos estudios demuestran que, con independencia del tipo de monitorización, a mayor tiempo de monitorización, mayor es la incidencia de FAPS.^{10,11} Por otro lado, si unimos estos resultados a los del estudio SMART, queda demostrado que el 70% de los casos detectados se producen dentro de las 72h del evento tromboembólico.²² En el estudio EMBRACE la mitad de nuevos diagnósticos de FAPS ocurren dentro de la primera semana de monitorización; 75% dentro de las dos semanas; Además, las tasas son mayores en aquellos casos que la monitorización comienza dentro de los 3 meses del evento.¹¹ Por lo tanto, hay evidencia de que es recomendable realizar monitorización durante el ingreso y comenzar con la monitorización a largo plazo lo antes posible.

Otros estudios más recientes están probando nuevas formas de monitorización. Uno de los más novedosos es el que conforma el estudio MOBILE-AF.²⁵ Propone un nuevo método de monitorización a largo plazo: un aparato ECG que sea compatible con un Smartphone – *Kardia mobile* – que permite al paciente realizar un registro ECG sin la necesidad de que lo haga personal sanitario. Cuenta con 200 pacientes con ictus criptogénico o AIT randomizados en dos grupos: un grupo control con un Holter de 7 días vs. un grupo control que se realizará un ECG dos veces al día durante un año. El objetivo primario de este estudio es conocer la prevalencia de pacientes con FAPS en el primer año después del ictus isquémico o AIT. Los objetivos secundarios incluyen buscar marcadores de una mayor probabilidad de FAPS, cambios en el manejo terapéutico, así como la incidencia de ictus recurrente o sangrados mayores. Los primeros resultados están a la espera de ser publicados en junio 2021.²⁵

En cuanto a la pregunta de qué tipo de monitorización es de elección, numerosos artículos han sido publicados. Un meta-análisis de 3 ECR y 13 estudios observacionales dividió a más de 1700 pacientes en dos grupos: El primero 774 pacientes que habían sido monitorizados con dispositivos implantables con una media de duración de un año; el segundo 996 pacientes que habían sido monitorizados con dispositivos externos con una media de duración de 21 días. Este estudio demostró una mayor detección de FA con monitorización prolongada frente a los pacientes sin ella – $OR\ 4,54; p < 0,00001$ –. La prevalencia media de detección de FA en total fue de 17,6%, siendo significativamente mayor – $p < 0,05$ – en el grupo con monitores internos – 23,3% – que en el grupo de monitores externos – 13,6% –.^{26, 27}

Otras publicaciones recientes sugieren el uso combinado de métodos que podrían servir en un futuro para seleccionar pacientes que se puedan beneficiar de monitorización a largo plazo. Es el caso del reciente estudio TRACK-AF, donde se estudiaron 105 pacientes con ictus criptogénico reciente usando dos herramientas complementarias para la detección de FA: la primera, 20 meses de monitorización interna – MCI –; la segunda, un *Stroke risk analysis* o *SRA*, un algoritmo automático que analiza el ECG y es capaz de identificar FAPS, así como patrones que aumentan la posibilidad de detección de FAPS. Entre los 105 pacientes la prevalencia de FAPS fue un 18% y el 62% del total tenían un riesgo aumentado para FAPS según el *SRA*. El estudio de la precisión predictiva del *SRA* frente a los monitores implantables, demostró una sensibilidad del 95%, una especificidad del 35%, un valor predictivo positivo de 27% y un valor predictivo negativo del 97%. Dicho de otra manera, en los 19 pacientes con FAPS detectada mediante MCI 18 de ellos tenían un riesgo medio o alto según el *SRA*.²¹ Otros estudios utilizando una combinación de dispositivos externos de monitorización y *SRA* han obtenido resultados similares.²⁷ Por lo tanto, una combinación de *SRA* y monitorización cardíaca a largo plazo es una técnica a tener en cuenta para la detección de FAPS. Gracias a su alto valor predictivo negativo, puede ser una herramienta útil para la selección de qué pacientes que se puedan beneficiar de monitorización cardíaca a largo plazo.

2.2 – Mejorando la probabilidad de detección de FAPS:

Siguiendo con esta línea, existen numerosos y variados estudios que en diferentes cohortes han intentado identificar qué factores están relacionados con una mayor tasa de detección de FA. A continuación, se expondrán aquellos que son variables independientes estadísticamente significativas, es decir, que se han obtenido mediante un análisis multivariable. En orden de mayor a menor background bibliográfico:

- Edad: Es el factor predictivo que más se repite a lo largo de la literatura.^{28,29,30,31,32} Cabe destacar que es un factor estadísticamente significativo cuando se analizaron los resultados de los estudios EMBRACE y CRYSTAL-AF^{28,33} Aunque dependiendo del estudio, el corte de edad varía, una edad superior a 60 se asocia con un aumento del riesgo de 2, mientras que una edad superior a los 75 años se asocia a aumento del riesgo de 4.^{28,34}
- Extrasístoles supraventriculares: Es otro de los parámetros más estudiados en la literatura.^{35,33,29} Merece la pena destacar, el estudio prospectivo realizado en la cohorte del estudio EMBRACE. El análisis de regresión logística multivariable demostró que entre los pacientes ancianos con ictus criptogénico el número de ESV registradas en el Holter 24 horas era un fuerte predictor independiente de la prevalencia de FAPS. La probabilidad de detección de FAPS aumentaba desde <9% en aquellos pacientes con <100 EVS/24 horas, a 9-24% con entre 100-499 ESV/24 horas, 25-37% con 500-999 ESV/24 horas, 37-40% con entre 1000-1499, >40% con >1500 ESV/24 horas.
- Dilatación auricular: Diferentes estudios abordan este factor. El más relevante desde el punto de vista clínico, propone un aumento de más de 45 mm como punto de corte; si bien otros proponen un aumento > 10 mm como factor predictivo^{31,35,36}
- Patrones de neuroimagen: En varios artículos se sugiere que no existen patrones específicos de neuroimagen que sirvan para predecir una prevalencia superior de FA.^{37,29} Lo que sí es estadísticamente significativo es la presencia de infartos corticales previos y leucoaraiosis están asociados con una mayor prevalencia de FAPS en un estudio retrospectivo realizado en la cohorte del estudio CRYSTAL-AF.
- Género femenino: Dos análisis retrospectivos llevados a cabo en cohortes diferentes de pacientes demuestran una mayor detección de FAPS en mujeres, siendo analizada como variable independiente.^{35,31}

- Alargamiento del intervalo PR en el ECG: De los 221 pacientes que tomaban parte en el estudio CRYSTAL-AF, el alargamiento del intervalo PR en el ECG inicial fue uno de los dos factores independientemente asociados con un aumento en la incidencia de FAPS. Aun así, los investigadores destacan que ofrece solo una capacidad predictiva moderada.²⁸
- Disminución de la FEVI: Una disminución del 10% sobre la FEVI basal está considerado como factor predictivo de FAPS en ictus criptogénico.^{34, 35}
- Mayor severidad del ictus – NIHSS –: A mayor severidad del ictus, medido según la *National Institute of Health Stroke Scale* mayor posibilidad de padecer FAPS. Un aumento de un punto en esta escala conlleva un *HR* de 1,2.³⁵
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo: Definida como un grosor de la pared ventricular mayor de 13 mm.³¹
- Aumento del Pro-BNP: Un estudio realizado en más de 250 pacientes demostró que un aumento de >360 pg/mL aumenta 5 veces la posibilidad de detectar FAPS en la monitorización cardiaca de pacientes con ictus isquémico.³⁸
- Aumento de marcadores de disfunción endotelial: Un estudio publicado recientemente en pacientes con ictus isquémico – *ESUS* y no *ESUS* – hubo dos factores predictores asociados a mayor incidencia de FA: El grosor de la capa íntima-media de la carótida; y la elevación del biomarcador dimetilarginina simétrica.³⁹
- Obesidad.³²
- Morfología del apéndice auricular: Un estudio reciente de la Universidad de Brown, demostró que los pacientes con *ESUS* y pacientes con un ictus cardioembólico comparten morfologías del apéndice auricular similares, que difieren de las de los pacientes con ictus de causa no embólica. Sugieren que este factor puede estar implicado en la etiología de la formación de trombos en pacientes con *ESUS*, apelando a la necesidad de continuar la investigación en este campo.⁴⁰

Se han propuesto varias escalas para mejorar la detección de FAPS en pacientes con ictus criptogénico, que emplean los factores predictivos reseñados anteriormente. En este trabajo se mencionarán dos, con bibliografía relevante en pacientes con ictus criptogénico o *ESUS*.

En primer lugar, un artículo reciente analiza el uso de la escala *STAF – Score for the targeting of atrial fibrillation* – en pacientes con ictus criptogénico. En este estudio unicéntrico y retrospectivo, fueron incluidos 133 pacientes con ictus criptogénico. Se calculó la puntuación según los parámetros que incluye la escala STAF – edad, *NIHSS* base, dilatación de la aurícula izquierda, ausencia etiología vascular –. En el análisis de la curva ROC, el área bajo la curva fue de un 70% para los pacientes con FAPS. La sensibilidad y especificidad con una puntuación *STAF* igual o mayor a 5 fue de 86% y 71% respectivamente. Por lo tanto, es una escala con un uso limitado como predictor de FAPS en pacientes con ictus criptogénico.³¹

En segundo lugar, hay que destacar un estudio reciente buscando predictores de FAPS en un registro real de 296 pacientes *ESUS*, con el fin de proponer una nueva escala. Todos fueron sometidos a monitorización cardíaca prolongada, con 30 días de monitorización externa más/menos monitorización interna si el paciente no presentaba FAPS en los primeros 30 días. Según los resultados obtenidos en esta monitorización, se dividió a los pacientes en dos grupos: FA detectada o FA no detectada. Se comparó en estos dos grupos las variables demográficas, los factores de riesgo clínicos, los biomarcadores cardíacos; para finalmente usando una regresión logística multivariable poder determinar los predictores de FA. La prevalencia de FAPS en esta cohorte de pacientes fue de 12.8%. Los predictores de FAPS fueron edad avanzada – Para una edad de 65 - 74 años el *OR* era de 2,35; para mayores o igual a 75 años *OR* de 4,08 –; aumento moderado- severo del tamaño auricular izquierdo – *OR* de 4,66 –. De acuerdo con estos resultados se desarrolló la escala *Brown ESUS-FA*, con los siguientes criterios: Edad 65-74: 1 punto; edad > o igual 75 años: 2 puntos; Aumento del tamaño auricular izquierdo moderado o severo: 2 puntos. El área recogida bajo la curva fue de 0.725, validada de manera interna usando *bootstrapping*. La distribución del porcentaje de pacientes con FAPS detectada según la puntuación obtenida con esta escala fue la siguiente: 0 puntos: 4.2%; 1 puntos: 14.8%; 2 puntos: 20.8%; 3: 22.2%; 4 puntos: 55.6%. El análisis de regresión correspondiente mostraba un valor predictivo significativo – $p < 0.001$ –, resultados consistentes con la estimación por *bootstrap* con una muestra de 1000 pacientes – $p = 0.001$ –. Si bien son necesarios más estudios para la validación externa de esta nueva escala, parece que *The Brown ESUS-AF score* predice la detección de FAPS en pacientes con monitorización prolongada en pacientes *ESUS*.³⁶

Uno de los aspectos menos estudiados, pero sin duda relevante es el coste económico de la detección de FAPS en pacientes con ictus criptogénico. El primer análisis de coste-utilidad revisa conceptos en el artículo y saber defenderlos para la monitorización cardíaca después de un ictus isquémico, utilizó una cohorte hipotética de pacientes de 70 años con ictus isquémico. Se compararon 2 estrategias: por un lado, el manejo con AAS sin monitorización cardíaca; por otro, 7 días de monitorización cardíaca, para detectar FAPS y cambiar el manejo terapéutico. Se dedujo, utilizando un meta-análisis de artículos publicados hasta 2008, que se detectaría FA en 44 pacientes por cada 1000 pacientes monitorizados – una prevalencia de 4,4% –. Esto supondría una ganancia de 34 *QALY*, con un coste total de \$440.000; por lo tanto, el ratio de coste-utilidad de la monitorización cardíaca serían \$13.000 por *QALY*. Esto significa que la monitorización cardíaca de al menos una semana sería coste-efectiva, ya que supondría identificar pacientes con FAPS que se beneficiarían de ACO – se consideran coste-eficiente un gasto de hasta \$50.000 por *QALY* –.⁴¹

Basándose en la cohorte del estudio EMBRACE, un análisis de coste-efectividad de comparó dos estrategias: monitorización ECG externa durante 7, 14 y 30 días vs. un Holter 24 horas. Los resultados demostraron que la monitorización externa prevenía más recurrencias de ictus isquémicos, disminuía la mortalidad y mejoraba los *QALY*. El cambio de AAS a ACO reduce el riesgo de ictus en un 50% en pacientes con un riesgo de recurrencia del 4.5% por año, la monitorización externa durante 30 días, con coste de \$2.000 por *QALY*, sería una técnica altamente coste-efectiva. La monitorización externa de menor duración – 7, 14 días – también era más coste-efectiva que el Holter de 24 horas, pero con menor sensibilidad en cuanto a la reducción de recurrencias que la monitorización de 30 días. En conclusión, después de un ictus criptogénico, la monitorización ECG externa durante 30 días es una técnica coste-efectiva para la prevención de recurrencias. La opción de monitorización durante 14 días queda como una alternativa atractiva, especialmente para pacientes con bajo riesgo de FAPS.⁴²

De igual manera, otro artículo analiza la cohorte de pacientes del estudio CRYSTAL-AF, para realizar un balance coste-efectivo de la monitorización cardíaca prolongada con dispositivos internos. Este modelo comparaba la estrategia de monitorización con un dispositivo implantable frente a 24 horas de Holter. La monitorización prolongada se asoció a un menor número de recurrencias de ictus, así como a un aumento de *QALY*. El ratio coste-efectividad fue de £17.175

por *QALY* si se trataba a los pacientes con los ACOD y de £13.296 por *QALY* si se trataba con anti-vitamina K. Si bien este coste puede parecer elevado, es menor que el que el coste del tratamiento dislipémico y antihipertensivo.⁴³ Por lo tanto, los monitores cardíacos insertables son una herramienta diagnóstica coste-efectiva para la prevención de recurrencias en pacientes con ictus criptogénico.⁴⁴

La duración de la monitorización, la elección de dispositivo y los criterios de selección de pacientes son tres puntos debatidos en la actualidad. Para responder a estas preguntas de manera práctica, se han revisado las guías actuales españolas, basadas en la evidencia científica actual. Las guías de la SEC y de la SEN han redactado una serie de recomendaciones sobre la monitorización cardíaca en pacientes con ictus criptogénico.³⁴

En primer lugar, hacen hincapié en los criterios necesarios para el correcto diagnóstico de ictus criptogénico, proponiendo un protocolo diagnóstico con pruebas de primer y segundo nivel. Una vez realizado dicho estudio, recomiendan que en los pacientes con diagnóstico de ictus criptogénico, se realice una monitorización cardíaca prolongada. Con el fin de mejorar la rentabilidad del estudio; se propone clasificar a los pacientes según su riesgo de FAPS y sospecha de ictus de etiología cardio-embólica, criterios definidos por:

- CHA2DS2-VASC > 5.
- Infartos cerebrales no lacunares múltiples en distintos territorios vasculares.
- Dilatación auricular izquierda (> 45 mm).
- Otras alteraciones del ritmo auricular.
- Presencia de ecocontraste espontáneo denso o lentificación del flujo en la orejuela.

Igualmente se excluirán a los pacientes en los que el seguimiento remoto no vaya a ser posible, pacientes en los que la detección de la FA no va a modificar la pauta de tratamiento y pacientes con una esperanza de vida menor de 1 año.

Así mismo la selección del sistema de monitorización cardíaca se debe individualizar en función de cada paciente, sugiriendo tener en cuenta tres criterios:

- Tiempo a la monitorización desde el ictus: Basándose en los resultados del CRYSTAL-AF, recomiendan que si el tiempo pasado es mayor de 2 meses se opte por un monitor implantable; mientras que si es menor de 2 meses se opte por un monitor externo.
- Probabilidad de hallazgo temprano de arritmias: Buscando ciertos marcadores, explicados anteriormente, como pueden ser: la edad, la imagen cerebral, la FEVI, la dilatación de la aurícula izquierda, los latidos prematuros, la taquicardia auricular o la elevación del NT-proBNP. Si la probabilidad de hallazgo temprano es baja se sugiere la monitorización implantable; por el contrario, si es alta se sugiere la monitorización externa.
- La colaboración del paciente: Valorando la edad, soporte social, soporte funcional. Si es previsible que la colaboración sea baja se recomienda un dispositivo implantable, mientras que si es previsible que se activa se recomienda un dispositivo externo.

Sea cual sea el dispositivo elegido, en ambos casos se recomienda realizar un seguimiento del paciente por parte de los diferentes especialistas. Es importante protocolizar la revisión de episodios detectados, así como valorar de manera coordinada entre los profesionales implicados la estrategia terapéutica, en caso de detección de FA.³⁴

3. Tratamiento del ESUS

Actualmente el *standard of medical care* para pacientes con un *ESUS* es la antiagregación y la modificación de los factores de riesgo vasculares presentes.⁹ En 2001, el estudio WARSS recogió a 2206 pacientes con ictus no cardioembólicos, randomizándolos a warfarina – con un *INR* diana de entre 1,4 y 2,8 – vs. aspirina – dosis de 325 mg por día –. En un seguimiento de dos años, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de alguno de los grupos, en la tasa de recurrencias de ictus isquémico, tasa de mortalidad o tasa de hemorragia mayor.^{9,12} Es importante destacar que este estudio incluía pacientes con ictus lacunares – 56% del total de pacientes –; y pacientes con ictus ateroembólicos – 12% de los pacientes –, que quedarían actualmente fuera del término de ictus criptogénico, y de *ESUS*. Cuando se propuso el nuevo término de *ESUS*, uno de los fines era identificar un subgrupo de pacientes dentro de los ictus criptogénicos, que se pudiesen beneficiar de la anticoagulación frente a la antiagregación,

basándose en dos premisas.⁵ En primer lugar, un análisis de subgrupos del estudio WARSS demostraba que en los pacientes con ictus criptogénicos existía una tendencia a la reducción de la tasa de recurrencias – no estadísticamente significativa – a favor de la anticoagulación. Esta tendencia era aún mayor – no estadísticamente significativa – en aquellos pacientes con ictus criptogénico, cuyo TAC cerebral mostraba una topografía embólica. Por lo tanto, este análisis de subgrupos sugería la posibilidad de que la anticoagulación fuese más eficaz que la aspirina en los pacientes con ictus criptogénicos, cuando la topografía lacunar era excluida.⁵ En segundo lugar, en los embolismos de origen cardioembólico, los ensayos clínicos habían demostrado que los anticoagulantes reducían la tasa de recurrencia hasta en un 70% frente a la antiagregación. Basándose en la fisiopatología, los *ESUS* parecían compartir mecanismos etiopatogénicos con los ictus cardioembólicos; por lo que parece correcto plantear, que los pacientes con *ESUS* pudiesen beneficiarse de la terapia anticoagulante.⁵ Avanzando un paso más en cuanto a las posibilidades de anticoagulación, los inhibidores del factor Xa – apixaban, rivaroxaban, edoxaban – y el inhibidor directo de la trombina – dabigatrán – habían demostrado que eran igual de eficaces que la warfarina para la prevención de ictus isquémicos en pacientes con FA, con una tasa de hemorragia intracraneal menor. En conclusión, parecía razonable plantear la siguiente hipótesis: Tanto los ACO anti-vitamina-K, como los nuevos ACOD reducirían la recurrencia de ictus isquémicos de manera más eficaz que la terapia antiagregante, en pacientes con *ESUS*.

3.1 – Nuevos ensayos clínicos:

En este contexto, se pusieron en marcha dos ensayos clínicos: NAVIGATE–*ESUS*, RE-SPECT–*ESUS*. Sus objetivos eran similares: comparar el uso de los nuevos anticoagulantes orales frente a la antiagregación en pacientes con *ESUS*.^{45,46}

El primero en publicar sus resultados fue el estudio NAVIGATE-*ESUS*. En un total de 7.213 pacientes con *ESUS*, comparaba la eficacia – medida como tasa de recurrencia de ictus – y la seguridad – medida como la tasa de sangrado mayor – en pacientes tratados con rivaroxaban – dosis diaria de 15 mg – vs. AAS – dosis diaria de 100 mg –. La mediana de seguimiento fue de 11 meses, ya que el ensayo se concluyó antes de lo esperado debido a los resultados obtenidos. La tasa de recurrencia fue similar en los dos grupos – rivaroxaban 5.1%; AAS 4,8%; *HR* 1.07 con una

$p=0,52$ –. En cambio, la tasa de sangrado mayor fue significativamente superior en el grupo tratado con rivaroxaban – $HR\ 2,72$ con una $p<0,001$ –. Por lo tanto, rivaroxaban no fue superior frente a la aspirina en cuanto a la prevención de recurrencias en pacientes *ESUS*, asociándose a un incremento del riesgo de hemorragia mayor.⁴⁵ Se han realizado descripciones de las características de los pacientes de esta cohorte, abriendo la posibilidad de realizar análisis de subgrupos de pacientes.⁴⁷ En uno de estos análisis secundarios, se estudió el subgrupo de “pacientes con *ESUS* + factores que aumentasen el riesgo de padecer FAPS” – factores clínicos medidos por la escala *HAVOC*⁴⁸, frecuencia de extrasístoles auriculares, diámetro auricular izquierdo –. Solo en el grupo de pacientes con una dilatación auricular izquierda moderada o severa – diámetro mayor de 4,6 cm – el riesgo de recurrencia de ictus isquémico fue significativamente menor en los pacientes tratados con rivaroxaban – 1,7% – que en aquellos tratados con aspirina – 6,5% – con una $p=0,02$. Estos pacientes eran tan solo un 9% del total de pacientes incluidos en el estudio NAVIGATE-ESUS.⁴⁸

Paralelamente, el ensayo RE-SPECT-ESUS reclutó 5390 pacientes con *ESUS*, asignándolos aleatoriamente al tratamiento con AAS – dosis de 100 mg diarios – vs. dabigatrán – dosis de 150 mg o 110 mg, ambos con dos tomas al día –. El objetivo primario era conocer la tasa de recurrencias, mientras que el objetivo de seguridad primario era la tasa sangrados mayores. Los pacientes fueron seguidos durante una mediana 19 meses. Los resultados no demostraron superioridad significativa con ninguno de las modalidades de tratamiento con dabigatrán. La tasa de recurrencia anual con AAS fue de 4,8% frente a un 4,1% con dabigatrán – HR de 0.85, CI 0,69 a 1,03 –. En cuanto a la tasa de sangrados mayores tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas, mientras que en la tasa de sangrados menores clínicamente relevantes fue superior en el grupo tratado con dabigatrán – 1,6% – frente a AAS – 0,9%; HR 1,73 –. En el análisis por subgrupos, se reprodujo la misma ausencia de superioridad de alguno de los tratamientos, de acuerdo con los resultados anteriormente obtenidos. Si bien es cierto que existían ciertos subgrupos que parecían tener una tendencia a beneficiarse del tratamiento con dabigatrán, el estudio RE-SPECT-ESUS no tiene una potencia adecuada para confirmar estas asociaciones.⁴⁶

Por lo tanto, dos estudios clínicamente relevantes demostraban que no todos los pacientes con *ESUS* se beneficiarían de la anticoagulación. De acuerdo con el subanálisis del estudio

NAVIGATE, quizás exista la posibilidad de crear un subgrupo de pacientes con *ESUS*, que se puedan beneficiar de la anticoagulación. Esta pregunta está intentando ser respondida por el estudio ATTICUS y ARCADIA.^{49,9} Ambos comparan Apixaban vs. AAS, en subgrupos de pacientes *ESUS* ligeramente diferentes.

El estudio ATTICUS analiza un subgrupo de pacientes con *ESUS* y un factor de riesgo adicional de embolismo cardiaco. Es importante destacar dentro del diseño del estudio dos factores: En primer lugar, que uno de los criterios de inclusión es la monitorización con un dispositivo interno. Por lo tanto, esto permitirá un posible subanálisis en cuanto a la eficacia de la ACO en los pacientes que desarrollen FAPS y los que no. En segundo lugar, el objetivo principal es medir la tasa de nuevas lesiones isquémicas mediante RMN, comparándola con el estudio basal. Está estimado que el estudio se complete para diciembre 2023.⁴⁹

El estudio ARCADIA analizará la diferencia en la eficacia y seguridad entre las terapias mencionadas, en pacientes con *ESUS* y evidencia de cardiopatía auricular. Una de las teorías sobre las que se sustenta este estudio es un análisis de subgrupos del ensayo WARSS, que demostraba una reducción significativa del 70% de la tasa de recurrencia de ictus en pacientes con un NT-proBNP elevado – más de 750 mg/dL –. El estudio se encuentra suspendido, debido a la emergencia sanitaria del CoVID-19, pero según las últimas actualizaciones está previsto que el estudio se complete en abril de 2022.⁹

Por último, mencionar brevemente el estudio SOCRATES, que compara dos agentes antiagregantes: la AAS y el ticagrelor, en pacientes con *ESUS*. El estudio se fundamenta en la propia definición de *ESUS*, que incluye a un subgrupo de pacientes con estenosis ipsilateral <50% y aterosclerosis aórtica. Con más de 4.000 pacientes, el estudio demuestra una diferencia significativa a favor del ticagrelor en el subgrupo de pacientes *ESUS* con estenosis ipsilateral <50% o aterosclerosis aórtica; pero no en el análisis global de todos los pacientes con *ESUS*.⁵⁰

En conclusión, en cuanto a la terapia farmacológica la antiagregación continúa siendo la terapia de elección. Los resultados de los ensayos en marcha tal vez permitan modificar la práctica clínica actual, gracias a una mejor selección de los pacientes.

DISCUSIÓN:

El término ictus criptogénico es una definición laxa que pretende englobar hasta un tercio de los ictus sin un mecanismo etiopatogénico claro, según los criterios TOAST. En 2014 se propone el nuevo término *ESUS*, para designar a todos aquellos pacientes con ictus no lacunares, no ateroscleróticos de probable causa embólica, en ausencia de una enfermedad de alto riesgo cardioembólico u otra causa específica embóligena. Los investigadores del *ESUS International Working Group* indicaron que el algoritmo diagnóstico mínimo debía incluir: Neuroimagen con TAC o RMN; ECG de 12 derivaciones; Ecocardiograma transtorácico, ECG Holter 24 horas y estudios de imagen de los vasos extra e intracraneales. El ecocardiograma transesofágico y la monitorización ECG extendida no fueron incluidas como obligatorias en el algoritmo diagnóstico de pacientes con *ESUS*. Los términos ictus criptogénico y *ESUS* no se pueden tratar como sinónimos, ya que el primero incluye a pacientes con múltiples etiologías o algoritmo diagnóstico incompleto.

La introducción del término *ESUS* proporcionó criterios precisos para definir pacientes con alta sospecha de un mecanismo fisiopatológico tromboembólico subyacente. Los avances en las técnicas radiológicas; los estudios poblacionales que comparaban el pronóstico entre pacientes con *ESUS* y pacientes con ictus cardioembólicos; y la posibilidad estudiar la histopatología de muestras trombóticas de pacientes con ictus criptogénico, fueron los pilares de esta asunción. Sin embargo, los posibles mecanismos fisiopatogénicos implicados en la formación del émbolo son múltiples y variados; y, por tanto, los pacientes *ESUS* representan un grupo heterogéneo desde el punto de vista etiológico.

ESUS abarca aproximadamente un 17% de los pacientes con ictus isquémicos, con características comunes como menor edad, presentación clínica moderada y una tasa de recurrencia no despreciable. Debido a la elevada prevalencia, tasa de recurrencia y un hipotético mecanismo tromboembólico, se propuso un cambio en la estrategia terapéutica de prevención de las recurrencias. Dado que el 90% de los pacientes con *ESUS* habían sido tratados con antiagregantes,

se propusieron estrategias antitrombóticas alternativas, con antagonistas de la vitamina K y con anticoagulantes orales de acción directa.

Los dos grandes ensayos – NAVIGATE y RE-SPECT – con anticoagulantes de acción directa – rivaroxaban y dabigatrán respectivamente – en pacientes con *ESUS* puestos en marcha han demostrado que la anticoagulación no está asociada a una menor tasa de recurrencia de ictus frente a la antiagregación. En ninguno de los dos estudios, la tasa de recurrencia anual con ACOD disminuía de manera significativamente estadística – 5,1% con rivaroxaban y 4,1% con dabigatrán – frente a AAS – 4.8% en los dos ensayos –. Es interesante analizar las curvas de eventos del RE-SPECT- *ESUS*. Éstas, comienzan a separarse después de 1 año de seguimiento; con un probable resultado a favor de la anticoagulación durante el segundo año de seguimiento.

En cuanto al objetivo de seguridad, en el NAVIGATE-*ESUS* hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrados mayores y hemorragia intracraneal; mientras que en el RE-SPECT-*ESUS* las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las tasas de sangrados mayores anuales con los dos ACOD fueron similares en los dos estudios – 1,8% con rivaroxaban y 1,7% con dabigatrán –, mientras que con AAS en los dos estudios difirieron en gran medida – 0,7% en el NAVIGATE vs. 1,4% en el RE-SPECT –.

Hay diversas teorías que intentan explicar estas diferencias, como el uso de los dos ACOD distintos, la dosis de rivaroxaban elegida, el hecho de que en ambos estudios se utilizaron formas de AAS diferentes – AAS recubierta vs AAS sin recubrir –. Falta literatura científica que avale estas teorías, con lo cual es difícil establecer una explicación veraz.

Numerosas son las comparaciones hechas entre los dos ensayos clínicos para tratar de explicar los resultados. Es importante matizar que estas comparaciones entre estudios realizados con protocolos diferentes solo deben ser usadas para generar hipótesis. Ambos estudios difieren en la elección de fármaco, en los criterios de inclusión y en el tiempo entre el ictus y la randomización. La diferencia más significativa es la dosis elegida, ya que el dabigatrán estaba ajustado según la función renal, mientras que la dosis de rivaroxabán era fija. El ensayo NAVIGATE incluyó pacientes con ictus no severos – puntuación *NIHSS* 1 –, así como pacientes sin imágenes

radiológicas de vasos intracraneales; y excluyeron aquellos que iban a someterse MCI o al cierre del FOP; lo que marca diferencias con el RE-SPECT. Por último, quizás la diferencia más interesante para analizar sea el tiempo transcurrido hasta la randomización, que fue mucho mayor en el NAVIGATE frente al RE-SPECT. Esto significa que los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de la anticoagulación, que son aquellos que tienen una recurrencia más precoz, habrían podido no ser incluidos en el ensayo NAVIGATE.

En cuanto a las similitudes, cabe destacar que la definición de *ESUS* fue similar en ambos ensayos. Por lo tanto, probablemente el problema fundamental se encuentre en la propia definición. Esto obligará a revisar tanto el término como la etiopatogenia de *ESUS*. El estudio AF-ESUS demostró que el 65% de los pacientes tenía más de una causa embólica posible y el 31,1% tenía hasta 3 causas potenciales.⁵¹ Por lo tanto, la explicación más plausible para estos resultados sería la heterogeneidad de los mecanismos embolígenos en los pacientes con *ESUS*.

Llegados a este punto conviene revisar los posibles mecanismos fisiopatológicos de *ESUS*. En un principio, la FAPS fue propuesta, quizás de forma un tanto empírica, como mecanismo etiopatogénico principal, ya que la monitorización extendida no fue un requisito en la definición de *ESUS*. Los ensayos clínicos CRYSTAL-AF, EMBRACE y Find-AF; así como los estudios observacionales demostraron una prevalencia del 30% de FAPS en pacientes con ictus criptogénicos. Estos estudios incluyeron dos conceptos novedosos: la tasa de detección se correlacionaba de forma estrecha con la duración de la monitorización y el comienzo precoz de esta.

Por tanto, se mantiene abierto el debate en torno a la relación entre FAPS y *ESUS*. En primer lugar, la relación causal entre la detección de FAPS y el *ESUS* inicial no ha sido completamente probada. La definición de FAPS usada en la literatura es muy variable e incluye episodios de FA muy cortos, subclínicos o detectados mucho tiempo después del ictus. Por otro lado, solo un tercio de los pacientes con ictus criptogénico del estudio CRYSTAL-AF que reunían criterios de inclusión *ESUS* para poder formar parte en los estudios NAVIGATE y RE-SPECT, fueron diagnosticados de FAPS.⁵² En otras palabras, los estudios sugieren que ni siquiera la mitad de pacientes con *ESUS* tienen FAPS con monitorización cardíaca a largo plazo.

La importancia de la detección de FAPS en pacientes con ictus criptogénico radica en su diferente manejo terapéutico. Los pacientes que han sufrido un *ESUS* son tratados con antiagregantes, pero si se detecta un episodio de FAPS, existe justificación suficiente para tratar al paciente con ACOD. En el ensayo RE-SPECT, un análisis de subgrupos demostró que los pacientes mayores de 75 años con *ESUS* obtenían un beneficio significativo del tratamiento con anticoagulantes. Esto favorecería la hipótesis del tratamiento con anticoagulantes en los pacientes *ESUS* con mayor riesgo de FAPS, debido a que el aumento de la edad es un factor de riesgo para la detección de FAPS. Se hace evidente la necesidad de encontrar factores clínicos, electrocardiográficos, radiológicos y biomarcadores analíticos que detecten el riesgo de padecer FAPS. Los ensayos recientes demuestran que los más valiosos son la edad avanzada, extrasístoles supraventriculares durante la hospitalización y la dilatación auricular moderada-severa, pero existe mucha literatura que propone otros factores expuestos previamente. Por tanto, se plantea la posibilidad de realizar monitorización cardiaca prolongada selectiva bajo dos premisas expuestas: 1 – la monitorización cardiaca prolongada es coste-efectiva cuando se compara con el *standard of care* – 24 horas de Holter –; 2 – no todos los pacientes con *ESUS* tienen la misma probabilidad de tener FAPS. Sería primordial realizar un consenso sobre la definición de FAPS – especialmente el tiempo de FAPS clínicamente relevante –, la elección de técnica de monitorización y el tiempo que se prolonga dicha monitorización.

Como conclusión, queda abandonada la hipótesis de que la FAPS es el mecanismo etiológico principal en pacientes con *ESUS*. En un estudio reciente, se demostró que las causas potencialmente embolígenas más comunes en pacientes con *ESUS* eran: disfunción ventricular izquierda, enfermedad aterosclerótica, cardiopatía auricular. Cada una de estas tres causas se encontraba en 1 de cada 2 pacientes.^{51, 53}

Las principales patologías que pueden asociarse a *ESUS* se pueden categorizar en 7 grupos: cardiopatía auricular, FAPS, disfunción ventricular izquierda, placas ateroscleróticas con estenosis <50%, FOP, enfermedad valvular cardiaca y cáncer.

Por un lado, algunas de estas causas embólicas – cardiopatía auricular, FAPS, enfermedad ventricular izquierda, FOP y cáncer – el principal mecanismo fisiopatológico es el estasis sanguíneo, que predispone a la formación de un “trombo rojo”. Este tipo de trombo está asociado a una respuesta positiva a la anticoagulación frente al AAS. En esta línea, el ensayo ARCADIA está investigando si los pacientes con *ESUS* y cardiopatía atrial tendrían una menor tasa de recurrencia si son tratados con apixaban vs AAS.

Por otro lado, en el caso de placas ateroscleróticas no estenóticas o – en menor medida – de enfermedad valvular cardíaca degenerativa, el principal estímulo es la rotura de la placa y la activación plaquetaria, que predispone a la formación de un “trombo blanco”. Este tipo de trombo está asociado a una mejor respuesta a la antiagregación. En este sentido, el estudio SOCRATES, que demostraba una reducción significativa del 49% en riesgo relativo de recurrencia en pacientes *ESUS* con estenosis ipsilateral carotídea <50% o aterosclerosis del arco aórtico tratados con ticagrelor frente a AAS. Existen resultados de ensayos clínicos relativos a otras patologías, que hipotetizan que la combinación de ACOD a bajas dosis y AAS puede reducir el riesgo de recurrencia vs AAS sola en pacientes *ESUS* con aterosclerosis.^{51, 54}

A la espera de los resultados de los nuevos ensayos clínicos, queda claro que el *standard of care* actual de los pacientes con *ESUS* o ictus criptogénicos sigue siendo la terapia antiagregante.

Todo lo expuesto anteriormente indica que los pacientes con *ESUS* deben ser sometidos a un algoritmo diagnóstico exhaustivo e individualizado, para poder clasificarlos en subgrupos según sus posibles mecanismos fisiopatológicos, lo cual permitiría realizar un tratamiento individualizado en cada paciente, que ayude a disminuir su riesgo de recurrencia.

Por último, una vez completados los objetivos del trabajo, me gustaría sugerir cuatro áreas de incertidumbre, tres “semillas” para la nueva investigación.

1. Revisión del concepto de *ESUS*: La evidencia clínica sugiere que no todos los *ESUS* tienen un origen cardioembólico, como se sugirió en un comienzo. Más bien parecen ser una suma de varios posibles mecanismos fisiopatogénicos.

2. Actualización del algoritmo diagnóstico: Los avances en las técnicas diagnósticas, así como la falta de consenso en algunas áreas – como la monitorización cardiaca prolongada o el uso de ETE – hacen necesaria una revisión de los algoritmos diagnósticos propuestos en 2014.

3. Tratamientos hechos “a medida”: Los resultados de los ensayos clínicos en pacientes con *ESUS*, abren la puerta a un tratamiento personalizado según las características del paciente. Hasta ahora se han publicado ensayos clínicos que incluían a toda la heterogeneidad de pacientes *ESUS*. Surge la imperiosa necesidad de identificar factores que orientar la etiología de cada paciente tanto desde el punto de vista diagnóstico, como terapéutico. Seleccionar correctamente los factores que se correlacionan con un mecanismo etiopatogénico concreto permitirá crear subgrupos de pacientes *ESUS*, que se beneficien de diferentes manejos terapéuticos. Es necesario diseñar nuevos ensayos que analicen por separado el subgrupo de pacientes *ESUS*, considerados de alto riesgo embólico en función de sus características.

CONCLUSIÓN:

Seis años después de la introducción del concepto de *ESUS* en la práctica clínica, esta revisión bibliográfica analiza el impacto que este cambio de término ha conllevado para los pacientes con un ictus criptogénico. El término *ESUS* incluye un grupo heterogéneo de pacientes con una alta probabilidad de tener un mecanismo fisiopatológico embolígeno subyacente.

El análisis se ha centrado en la detección de FAPS en *ESUS*, que de acuerdo con la literatura científica había sido propuesto como mecanismo etiopatogénico principal. Si bien las nuevas publicaciones descartan un papel etiológico preponderante, su identificación es capaz de cambiar el manejo terapéutico del paciente. El problema surge de la falta de consenso entre los autores a la hora de definir FAPS, elegir una técnica de monitorización y la duración que ésta debe tener en el paciente.

La prevención secundaria de *ESUS* por el momento es la antiagregación. La publicación de los resultados de dos grandes ensayos clínicos para justificar el tratamiento con ACOD en estos pacientes abre nuevos debates. Si bien no han logrado demostrar su objetivo primario, han aportado mucha información sobre esta subpoblación de pacientes con ictus sin etiología determinada, con un fenotipo distintivo, y un riesgo de recurrencia considerable.

La alta prevalencia de pacientes con *ESUS*, el riesgo considerable de recurrencia, los avances tecnológicos, el desarrollo de nuevas terapias antitrombóticas, apuntan a que los *Embolic strokes of undetermined source* continuarán en el punto de mira de la investigación durante los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, 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. doi:10.1161/01.str.24.1.35
2. Giruparajah M, Bosch J, Vanassche T, et al. Global survey of the diagnostic evaluation and management of cryptogenic ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015;10(7):1031–1036. doi:10.1111/ijss.12509
3. Hart RG, Catanese L, Perera KS, Ntaios G, Connolly SJ. Embolic Stroke of Undetermined Source: A Systematic Review and Clinical Update. *Stroke*. 2017 Apr;48(4):867-872. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.016414..
4. Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016;375(11):e26. doi:10.1056/NEJMc1609156
5. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
6. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, Giruparajah M, Swaminathan B, Mattina KR, Berkowitz SD, Arauz A, O'Donnell MJ, Ameriso SF, Hankey GJ, Yoon BW, Lavalley P, Cunha L, Shamalov N, Brouns R, Gagliardi RJ, Kasner SE, Pieroni A, Vermehren P, Kitagawa K, Wang Y, Muir K, Coutinho J, Vastagh I, Connolly SJ, Hart RG; ESUS Global Registry Investigators. Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke*. 2016 Jul;11(5):526-33. doi: 10.1177/1747493016641967.

7. Sanna T, Ziegler PD, Crea F. Detection and management of atrial fibrillation after cryptogenic stroke or embolic stroke of undetermined source. *Clin Cardiol.* 2018 Mar;41(3):426-432. doi: 10.1002/clc.22876.
8. Dalen JE, Alpert JS. Silent Atrial Fibrillation and Cryptogenic Strokes. *Am J Med.* 2017 Mar;130(3):264-267. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.09.027.
9. Mac Grory B, Flood SP, Apostolidou E, Yaghi S. Cryptogenic Stroke: Diagnostic Workup and Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2019 Dec ;21(11):77. doi:10.1007/s11936-019-0786-4
10. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2478-86. doi: 10.1056/NEJMoa1313600.
11. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Côté R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M; EMBRACE Investigators and Coordinators. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014 Jun 26;370(26):2467-77. doi: 10.1056/NEJMoa1311376.
12. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001;345(20):1444–1451. doi:10.1056/NEJMoa011258
13. ASA: Types of stroke [Internet] Dallas (TX): American Heart Association; [cited 2020 March 20] Available from: <https://www.stroke.org/en/about-stroke/types-of-stroke>

14. Molina-Seguin J, Vena AB, Colas-Campas L, Benalbdelhak I, Purroy F. Revision sistemática de las características y pronóstico de los sujetos que sufren un ictus criptogenico no lacunar de mecanismo embolico [A systematic review of the characteristics and prognosis of subjects who suffer an embolic stroke of undetermined source]. *Rev Neurol*. 2018;66(10):325–330.
15. Arauz A, Arteaga C, Zapata-Gómez C, et al. Embolic stroke of undetermined source: Beyond atrial fibrillation [published online ahead of print, 2019 May 3]. *Infarto cerebral embólico de origen no determinado: más allá de la fibrilación auricular* [published online ahead of print, 2019 May 3]. *Neurologia*. 2019;S0213-4853(19)30056-8. doi:10.1016/j.nrl.2019.03.008
16. Arauz A, Morelos E, Colín J, Roldán J, Barboza MA. Comparison of Functional Outcome and Stroke Recurrence in Patients with Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) vs. Cardioembolic Stroke Patients. *PLoS One*. 2016 Nov;11(11):e0166091. doi:10.1371/journal.pone.0166091
17. Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):903–913. doi:10.1016/S1474-4422(15)00132-5
18. Dilaveris PE, Kennedy HL. Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin Cardiol*. 2017 Jun;40(6):413-418. doi:10.1002/clc.22667.
19. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012004.
20. Albers GW, Bernstein RA, Brachmann J, et al. Heart Rhythm Monitoring Strategies for Cryptogenic Stroke: 2015 Diagnostics and Monitoring Stroke Focus Group Report. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002944. Published 2016 Mar 15. doi:10.1161/JAHA.115.002944

21. Bettin M, Dechering D, Kochhäuser S, Bode N, Eckardt L, Frommeyer G, Reinke F. Extended ECG monitoring with an implantable loop recorder in patients with cryptogenic stroke: time schedule, reasons for explantation and incidental findings (results from the TRACK-AF trial). *Clin Res Cardiol*. 2019 Mar;108(3):309-314. doi: 10.1007/s00392-018-1358-4.
22. Flint AC, Banki NM, Ren X, Rao VA, Go AS. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry. *Stroke*. 2012;43(10):2788–2790. doi:10.1161/STROKEAHA.112.665844
23. Yang XM, Rao ZZ, Gu HQ, Zhao XQ, Wang CJ, Liu LP, Liu C, Wang YL, Li ZX, Xiao RP, Wang YJ. Atrial Fibrillation Known Before or Detected After Stroke Share Similar Risk of Ischemic Stroke Recurrence and Death. *Stroke*. 2019 May;50(5):1124-1129. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024176.
24. Edwards JD, Kapral MK, Fang J, Saposnik G, Gladstone DJ; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Underutilization of Ambulatory ECG Monitoring After Stroke and Transient Ischemic Attack: Missed Opportunities for Atrial Fibrillation Detection. *Stroke*. 2016 Aug;47(8):1982-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012195.
25. Treskes RW, Gielen W, Wermer MJ, Grauss RW, van Alem AP, Dehnavi RA, Kirchhof CJ, van der Velde ET, Maan AC, Wolterbeek R, Overbeek OM, Schaliij MJ, Trines SA. Mobile phones in cryptogenic stroke patients Bringing single Lead ECGs for Atrial Fibrillation detection (MOBILE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Aug 29;18(1):402. doi: 10.1186/s13063-017-2131-0.
26. Afzal MR, Gunda S, Waheed S, Sehar N, Maybrook RJ, Dawn B, Lakkireddy D. Role of Outpatient Cardiac Rhythm Monitoring in Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2015 Oct;38(10):1236-45. doi: 10.1111/pace.12688.

27. Ringwala SM, Tomson TT, Passman RS. Cardiac Monitoring for Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke. *Cardiol Clin.* 2016 May;34(2):287-97. doi: 10.1016/j.ccl.2015.12.010.
28. Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, Passman RS, Sanna T, Bernstein RA, Diener HC, Di Lazzaro V, Rymer MM, Hogge L, Rogers TB, Ziegler PD, Assar MD. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology.* 2016 Jan 19;86(3):261-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002282.
29. Sudacevski V, Bertrand C, Chadenat ML, Tarnaud C, Pico F. Predictors of Occult Atrial Fibrillation in One Hundred Seventy-One Patients with Cryptogenic Transient Ischemic Attack and Minor Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016 Nov;25(11):2673-2677. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.014.
30. Sebasigari D, Merkler A, Guo Y, Gialdini G, Kummer B, Hemendinger M, Song C, Chu A, Cutting S, Silver B, Elkind MSV, Kamel H, Furie KL, Yaghi S. Biomarkers of Atrial Cardiopathy and Atrial Fibrillation Detection on Mobile Outpatient Continuous Telemetry After Embolic Stroke of Undetermined Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Jun;26(6):1249-1253. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.01.016.
31. Göksu EÖ, Yüksel B, Esin M, et al. The value of STAF (Score for the Targeting of Atrial Fibrillation) in Patients with Cryptogenic Embolic Stroke. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2018;56(2):119–122. doi:10.5152/npa.2017.19348
32. Carrazco C, Golyan D, Kahen M, Black K, Libman RB, Katz JM. Prevalence and Risk Factors for Paroxysmal Atrial Fibrillation and Flutter Detection after Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018Jan;27(1):203-209. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.08.022.

33. Gladstone DJ, Dorian P, Spring M, Panzov V, Mamdani M, Healey JS, Thorpe KE; EMBRACE Steering Committee and Investigators. Atrial premature beats predict atrial fibrillation in cryptogenic stroke: results from the EMBRACE trial. *Stroke*. 2015 Apr;46(4):936-41. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008714.
34. Recomendaciones para la monitorización cardíaca en pacientes con ictus criptogénicos [Internet] Madrid: Sociedad Española de Cardiología. 2019 [citado 2020 Marzo]. Available from: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/ConsensoIctusCriptogenico.pdf>
35. Miller DJ, Khan MA, Schultz LR, et al. Outpatient cardiac telemetry detects a high rate of atrial fibrillation in cryptogenic stroke. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):57–61. doi:10.1016/j.jns.2012.10.001
36. Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T, Mac Grory B, Narwal P, Song C, Chu A, Mehanna E, McTaggart R, Jayaraman M, Furie K, Yaghi S. A Simple Score That Predicts Paroxysmal Atrial Fibrillation on Outpatient Cardiac Monitoring after Embolic Stroke of Unknown Source. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018 Jun;27(6):1692-1696. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.028.
37. Bernstein RA, Di Lazzaro V, Rymer MM, Passman RS, Brachmann J, Morillo CA, Sanna T, Thijs V, Rogers T, Liu S, Ziegler PD, Diener HC. Infarct Topography and Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: Results from CRYSTAL AF. *Cerebrovasc Dis*. 2015;40(1-2):91-6. doi: 10.1159/000437018.
38. Rodríguez-Yáñez M, Arias-Rivas S, Santamaría-Cadavid M, Sobrino T, Castillo J, Blanco M. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke [published correction appears in *Neurology*. 2013 Nov 12;81(20):1803]. *Neurology*. 2013;81(5):444–447. doi:10.1212/WNL.0b013e31829d8773

39. Ziegler NL, Sieweke JT, Biber S, Gabriel MM, Schuppner R, Worthmann H, Martens-Lobenhoffer J, Lichtinghagen R, Bode-Böger SM, Bavendiek U, Weissenborn K, Grosse GM. Markers of endothelial pathology to support detection of atrial fibrillation in embolic stroke of undetermined source. *Sci Rep.* 2019 Dec 19;9(1):19424. doi: 10.1038/s41598-019-55943-9.
40. Yaghi S, Chang AD, Hung P, et al. Left Atrial Appendage Morphology and Embolic Stroke of Undetermined Source: A Cross-Sectional Multicenter Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(6):1497–1501. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.036.
41. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, Gage BF, Johnston SC. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1514–1520. doi:10.1161/STROKEAHA.110.582437.
42. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, Sharma M, Laupacis A, Gladstone DJ; EMBRACE Steering Committee. Potential Cost-Effectiveness of Ambulatory Cardiac Rhythm Monitoring After Cryptogenic Stroke. *Stroke.* 2016 Sep;47(9):2380-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011979.
43. Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ. Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology.* 2013 Apr 23;80(17):1546-50. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f1828.
44. Diamantopoulos A, Sawyer LM, Lip GY, et al. Cost-effectiveness of an insertable cardiac monitor to detect atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *Int J Stroke.* 2016;11(3):302–312. doi:10.1177/1747493015620803
45. Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2018;378(23):2191–2201. doi:10.1056/NEJMoa1802686

46. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1906–1917. doi:10.1056/NEJMoa1813959
47. Kasner SE, Lavados P, Sharma M, et al. Characterization of Patients with Embolic Strokes of Undetermined Source in the NAVIGATE ESUS Randomized Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(6):1673–1682. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.027
48. Healey JS, Gladstone DJ, Swaminathan B, et al. Recurrent Stroke With Rivaroxaban Compared With Aspirin According to Predictors of Atrial Fibrillation: Secondary Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):764–773. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0617
49. Geisler T, Poli S, Meisner C, et al. Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source (ATTICUS randomized trial): Rationale and study design. *Int J Stroke.* 2017;12(9):985–990. doi:10.1177/1747493016681019
50. Amarenco P, Albers GW, Denison H, et al. Ticagrelor Versus Aspirin in Acute Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* 2017;48(9):2480–2487. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017217
51. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(3):333–340. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.024
52. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Köhrmann M, et al. Embolic strokes of undetermined source: theoretical construct or useful clinical tool?. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019;12:1756286419851381. Published 2019 May 24. doi:10.1177/1756286419851381
53. Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, 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. doi:10.1161/JAHA.119.012858

54. Paciaroni M, Kamel H. Do the Results of RE-SPECT ESUS Call for a Revision of the Embolic Stroke of Undetermined Source Definition?. *Stroke*. 2019;50(4):1032–1033. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024160

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría empezar por agradecer la atención y cariño que me ha dedicado mi familia estos seis años en la facultad. Han sido un apoyo vital para que haya podido lograr llegar hasta el último curso, enseñándome a confiar en mis habilidades, celebrando todos los logros y ayudándome a disfrutar todo el proceso. En especial, me gustaría hacer mención a mi madre Maite, a mi padre Jose Manuel y a mi tía Sandra. Como decía San Juan Pablo II "La familia es base de la sociedad y el lugar donde las personas aprenden por vez primera los valores que les guían durante toda su vida".

En segundo lugar, este trabajo ha sido posible gracias a la inestimable ayuda de mis dos tutores: el Dr. Calleja y el Dr. Manzano. Con su pasión por esta profesión, han logrado inspirarme para trabajar con mucho empeño y amor. Han sabido guiarme desde el principio, marcando un camino que hemos ido recorriendo juntos a lo largo de todo el año, adaptándose a mis circunstancias. Como un equipo. Considero que no solo he aprendido de ellos los conocimientos teóricos plasmados en este trabajo, si no hemos profundizado en otros temas pertinentes al futuro laboral, que tan próximo se depara.

Por último me gustaría agradecer a la universidad los recursos proporcionados para poder llevar a cabo este trabajo. En especial, hacer mención a la biblioteca del Hospital Gomez Ulla, que me ha proporcionado el acceso a muchos de los artículos utilizados en esta revisión.

Espero que el tribunal disfrute igual evaluando este trabajo, de lo que yo he hecho realizándolo durante este último curso del grado de Medicina.

Gracias.

1. Introducción y objetivos

El término *ESUS* fue introducido en 2014 para incluir a todos aquellos pacientes con ictus no lacunares de etiología desconocida. Tras la información aportada por los ensayos clínicos EMBRACE y CRYSTAL AF, la FAPS – fibrilación auricular paroxística silente – cobró un papel relevante como mecanismo patogénico de los ictus criptogénicos. Sin embargo, la publicación reciente de los resultados “negativos” de los ensayos clínicos con ACOD mantiene el debate sobre la mejor aproximación diagnóstico-terapéutica y abre nuevos paradigmas.

Este trabajo pretende revisar el impacto que ha creado el término *ESUS* en la comunidad científica: su acogida, su fisiopatología, el despistaje de FAPS como mecanismo principal, el manejo terapéutico basado en la evidencia, las limitaciones y controversias actuales y las perspectivas de futuro.

2. Material y métodos

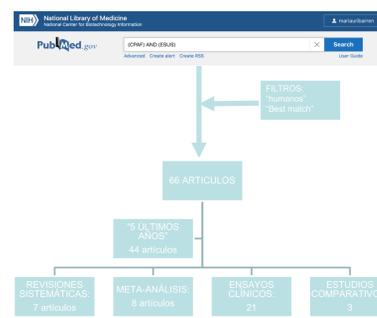


Figura 1- Estrategia de búsqueda de la revisión bibliográfica

CONCEPTO	ESUS	FAPS	DETECCIÓN	MANEJO	RECURRENCIA /PREVENCIÓN
INGLES	ESUS; Cryptogenic stroke; Embolic stroke	Paroxisma atrial fibrillation; Silent atrial fibrillation; PAF	Diagnosis; Detection; Screening; Monitoring; Holter monitoring; ECG monitoring	Managment; treatment; therapy; Antiagregation; OAC	Recurrence Stroke prevention
ESPAÑOL	Ictus criptogénico	Fibrilación auricular silente; fibrilación auricular paroxística; FAPS	Diagnóstico; Detección; Monitorización; ECG	Manejo; Tratamiento; Terapia; Antiagregación	Recurrencia; Prevención.

Tabla 1 – Lista de términos *MESH* utilizados

3. Resultados

3.1 - ESUS

Figura 2- Clasificación de ictus

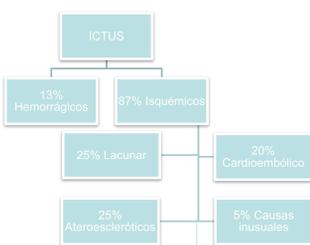
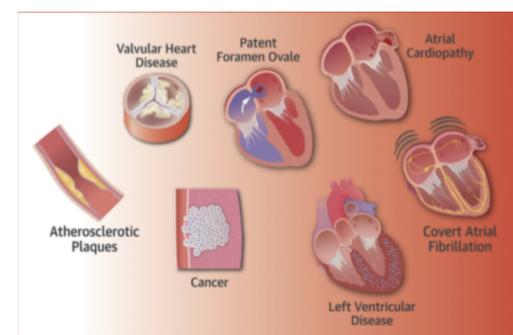


Figura 4- Mecanismos etiopatogénicos de ESUS¹



Ntaios, G. J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):333-40.

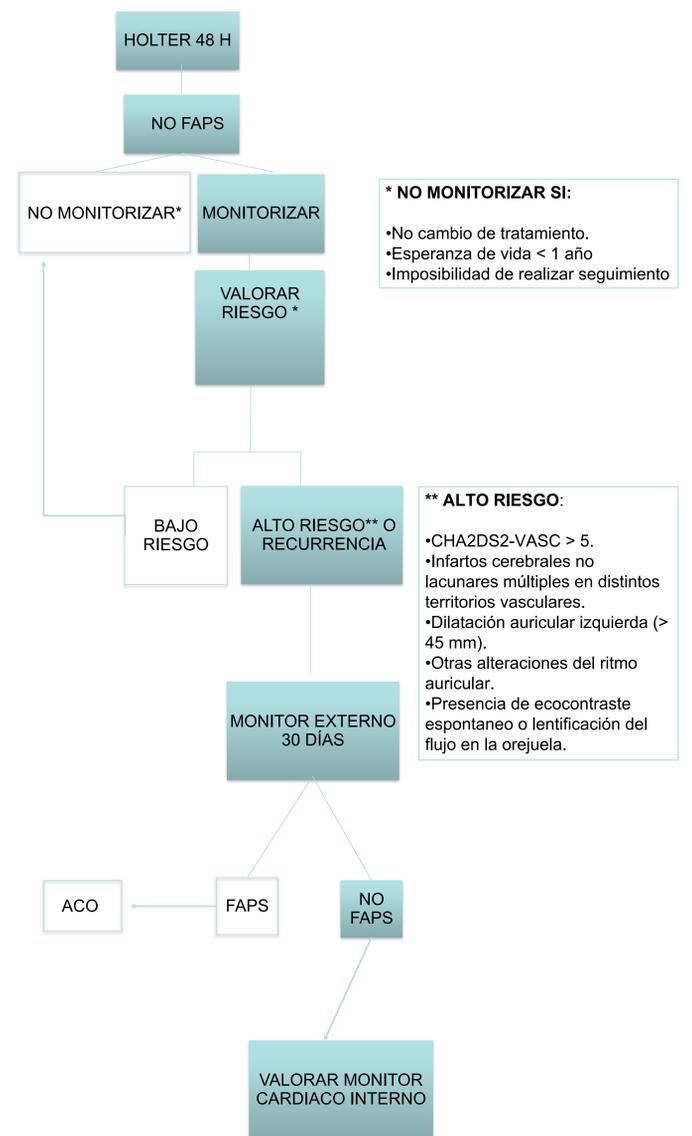
- Ictus detectado por TAC o RMN no lacunar.
- Ausencia de aterosclerosis intra o extracranial que causa más del 50% de estenosis luminal en las arterias que nutren el área de isquemia.
- Ausencia de causas con alto potencial de embolismo cardiogénico.
- Ausencia de otra causa específica de ictus identificada – como arteritis, disección arterial, migraña, vasoespasmos, fármacos y yatrogenia –.

1. EXCLUIR OTRAS CAUSAS DE ISQUEMIA. ANAMNESIS + PRUEBAS LABORATORIO + ESTUDIOS DE IMAGEN DE ARTERIAS INTRA Y EXTRACRANIALES.
2. EXCLUIR CAUSAS DE FAPS. ECG + ECG + HOLTER 48 H.
3. EXCLUIR CAUSAS DE FAPS. ECG + ECG + HOLTER 48 H.

Figura 3- Definición de *ESUS* y algoritmo diagnóstico

3.2 - FAPS y ESUS

Figura 5- Propuesta de algoritmo para la monitorización cardíaca en pacientes *ESUS*



3.3 - Manejo

ENSAYO	FARMACO	CRITERIOS	OBJETIVO	RESULTADO	SEGURIDAD
NAVIGATE- ESUS	Rivaroxaban vs. AAS	ESUS	Recurrencia de embolismo sistémico o ictus	Tasa anual de recurrencia: 5,1 % ACOD, 4,8 % AAS, p > 0,05	Tasa anual de sangrado mayor: 1,8% ACOD, 0,7% AAS, p < 0,05
RESPECT- ESUS	Dabigatrán vs. AAS	ESUS	Recurrencia de ictus	Tasa anual de recurrencia: 4,1% ACOD, 4,8% AAS, p > 0,05	Tasa anual de sangrado mayor: 1,7% ACOD, 1,4 % AAS, p > 0,05
ATTICUS	Apixaban vs. AAS	ESUS + factor de riesgo de embolismo cardiaco	Nuevas lesiones isquémicas en RMN	FECHA DE PUBLICACIÓN: Diciembre 2023	
ARCADIA	Apixaban vs. AAS	ESUS + cardiopatía auricular	Recurrencia de ictus	FECHA DE PUBLICACIÓN: 2022	
SOCRATES	Ticagrelor vs. AAS	ESUS	Recurrencia de ictus	En subgrupo de pacientes con estenosis < 50% reducción del 49% con ticagrelor	

Tabla 2 – Nuevos ensayos clínicos

4. Conclusión

Tras la publicación reciente de dos ensayos clínicos de tratamiento con ACOD en pacientes con ictus criptogénico^{45,46} con resultados negativos se mantiene la controversia sobre la óptima aproximación terapéutica y genera dudas sobre el papel de la FAPS como mecanismo etiopatogénico predominante.

Una estrategia racional, protocolizada y coste efectiva de monitorización ambulatoria basada en el conocimiento preciso de los factores de riesgo predictivos de FAPS nos permitirá realizar un tratamiento individualizado efectivo y seguro con ACODs frente al tratamiento antiagregante clásico actual.

5. Bibliografía

1. Ntaios G. Embolic Stroke of Undetermined Source: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):333–340. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.024
2. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. Lancet Neurol. 2014;13(4):429–438. doi:10.1016/S1474-4422(13)70310-7
3. Recomendaciones para la monitorización cardíaca en pacientes con ictus criptogénicos [Internet] Madrid: Sociedad Española de Cardiología. 2019 [citado 2020 Marzo]. Available from: <https://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/ConsensoIctusCriptogenico.pdf>
4. Paciaroni M, Kamel H. Do the Results of RE-SPECT ESUS Call for a Revision of the Embolic Stroke of Undetermined Source Definition?. Stroke. 2019;50(4):1032–1033. doi:10.1161/STROKEAHA.118.024160