

Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral

Fernando Barinagarrementeria Aldatz
Carlos Cantú Brito
Antonio Arauz Góngora



Editorial Alfíl

**TERAPÉUTICA DE LA
ENFERMEDAD VASCULAR
CEREBRAL**

2ª edición, 2011

Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral

Fernando Barinagarrementeria Aldatz

Neurólogo egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Miembro de la Academia Nacional de Medicina.
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.
Profesor de Neurología, Universidad del Valle de México, Querétaro.

Carlos Cantú Brito

Profesor del Curso de Posgrado de Enfermedad Vascular Cerebral, UNAM.
Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM.
Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema
Nacional de Investigadores. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral,
Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Antonio Arauz Góngora

Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología
y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Doctorado en Ciencias Médicas,
UNAM. Profesor titular de Neurología. Universidad La Salle, y del curso de
posgrado en Enfermedad Vascular cerebral, UNAM.
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores

2ª edición, 2011



**Editorial
Alfil**

Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral

Todos los derechos reservados por:
© 2011 Editorial Alfil, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978–607–7504–39–9

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Editor:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Revisión editorial:
Irene Paiz, Berenice Flores

Revisión técnica:
Dr. Jorge Aldrete Velasco

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
Junio de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Autores y colaboradores

AUTORES

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldaz

Neurólogo egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema Nacional de Investigadores. Profesor de Neurología, Universidad del Valle de México, Querétaro, Qro. Fellow de la *American Heart Association*, de la *American Neurological Association* y de la *American Academy of Neurology*. Profesor Invitado en las Universidades de Miami, San Antonio en Texas, Sao Paulo y Navarra.

Dr. Carlos Cantú Brito

Profesor del Curso de Posgrado de Enfermedad Vascul ar Cerebral, UNAM. Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dr. Antonio Arauz Góngora

Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Profesor titular de Neurología, Universidad La Salle. Profesor titular del curso de posgrado en Enfermedad Vascul ar Cerebral, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores

COLABORADORES

Dr. Abraham Majluf

Investigador "C", Instituto Mexicano del Seguro Social. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Hematólogo, Centro Médico "Gabriel Mancera", IMSS.

Dr. Edgar Nathal

Profesor de Neurocirugía Vascular, UNAM, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México, D. F. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D. F.

Contenido

Prefacio	IX
1. Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral ..	1
2. Medidas generales y de sostén en el paciente con enfermedad vascular cerebral aguda	23
3. Neuroprotección en isquemia cerebral aguda	39
4. Trombólisis intravenosa en isquemia cerebral aguda	49
5. Infarto cerebral agudo. Reperusión invasiva	61
6. Agentes antiplaquetarios en la prevención del infarto cerebral no cardioembólico	71
7. Prevención secundaria de la isquemia cerebral: estrategias terapéuticas adicionales al uso de antitrombóticos	91
8. Anticoagulantes en la prevención de la isquemia cerebral ..	107
9. Estenosis carotídea aterosclerosa. Cómo decidir una endarterectomía vs. la colocación de <i>stent</i> vs. sólo tratamiento médico	121
10. Tratamiento de la hemorragia intracerebral parenquimatosa	141
11. Hemorragia subaracnoidea: diagnóstico y manejo médico ..	153

12. Hemorragia subaracnoidea. Tratamiento quirúrgico y endovascular	173
<i>Edgar Nathal</i>	
13. Tratamiento de la hemorragia secundaria a antitrombóticos	201
<i>Abraham Majluf Cruz</i>	
Índice alfabético	215

Prefacio

*Fernando Barinagarrementeria Aldatz, Carlos Cantú Brito,
Antonio Arauz Góngora*

En los albores del siglo XXI hablar de terapéutica de la enfermedad vascular cerebral no es nada que sorprenda. Sin embargo, estos avances son muy recientes y, a pesar de ellos, la actitud hacia el manejo y el pronóstico de la enfermedad vascular cerebral es pesimista de parte de muchos médicos. Fue en el último cuarto del siglo pasado en el que cambió la terapéutica de la enfermedad vascular cerebral. En el decenio de 1950 se realizaban los trabajos pioneros en cirugía carotídea, siendo hasta 1988 cuando el Dr. Henry Barnett, investigador principal del estudio NASCET, demostró en un impecable estudio la utilidad de la endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis sintomática mayor de 70%. En el año 1968 fue cuando investigadores del *Massachusetts General Hospital* descubrieron el mecanismo de acción de la Aspirina® y pocos años después el mismo Dr. Barnett dirigió el Estudio Canadiense de Aspirina® y demostró la eficacia de este fármaco en la prevención de la enfermedad vascular cerebral isquémica. A partir del decenio de 1970 siguieron numerosos estudios que permitieron conocer la dosis y el espectro de acción de la Aspirina® en diferentes enfermedades vasculares. Así, en la década de 1990 aparecieron estudios que demuestran la eficacia de otros agentes antiplaquetarios, como clopidogrel y la combinación Aspirina®-dipiridamol aumentando las alternativas terapéuticas. A finales de 1995 el Dr. Thomas Brodt, en aquel entonces de la Universidad de Cincinnati dirigiendo el estudio rTPA-NINDS, demostró la eficacia de la trombólisis intravenosa en pacientes con infarto cerebral de menos de tres horas de evolución con un aceptable rango de seguridad y eficacia. Otros estudios de trombólisis intravenosa con rTPA realizados por investigadores europeos permitieron definir con más detalle

las características de los pacientes ideales para esta terapéutica. Hace poco meses el Dr. Werner Hacke presentó los resultados del estudio ECASS3, en el que demostró la eficacia de la trombólisis intravenosa en un tiempo hasta de 4.5 horas de evolución. En estos primeros años del presente siglo los avances no dejan de aparecer: estatinas, angioplastia con *stent* e indicaciones de hemicraniectomía, entre otras estrategias, son ofrecidas hoy a pacientes de todo el mundo.

Los autores de este libro hemos vivido de cerca esta historia y queremos compartirla con el lector. Durante estos años nos hemos ilusionado y también nos hemos frustrado con resultados negativos. Nos hemos emocionado con resultados positivos. Lo que es claro que el conocimiento y la ciencia avanzan y el médico que se enfrenta cotidianamente a pacientes con enfermedad vascular cerebral debe mantener la mente alerta y el acervo de conocimientos actualizado para poder ayudar a sus pacientes.

En esta ocasión hemos invitado a dos brillantes colaboradores: Abraham Majluf, hematólogo del Instituto Mexicano del Seguro Social, con notable experiencia en trombosis y particularmente en aterosclerosis y una de las mayores experiencias en el uso y las complicaciones de los agentes antitrombóticos, y el Dr. Edgar Nathal, neurocirujano del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con gran experiencia en cirugía vascular. A ellos nuestro agradecimiento y reconocimiento por su valiosa aportación a esta obra.

Este libro intenta actualizar a todo aquel médico interesado en la enfermedad vascular cerebral con los conocimientos prácticos para aplicarlos en su ejercicio diario de la medicina. Está escrito de una manera práctica y amable, con la seguridad de haber puesto en práctica los conceptos aquí vertidos en la mayoría de los capítulos. Este libro tiene antecedentes de versiones preliminares previas, aparecida la primera hace 18 años, y de otras versiones posteriores. Todas ellas fueron recibidas generosamente por estudiantes, enfermeras, médicos generales y diversos especialistas, y esperamos que esta edición no sea la excepción.

Los autores de este libro somos ante todo amigos y viejos cómplices en la academia. Hemos compartido muchas horas juntos. Horas de estudio, de desvelo, de conferencias, de viajes. Hemos compartido una buena parte de nuestra vida académica y la hemos dedicado al estudio y la enseñanza de la enfermedad vascular cerebral. Es un modesto esfuerzo que ponemos hoy a su servicio para el beneficio de sus pacientes.

Para Alicia, Begoña, Iñaki y Andoni
Para Luzma, Luis Carlos y Carlos María
Para Alma, Eduardo y Fernando Arauz

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz

Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral

La gravedad del problema de salud que representa la enfermedad vascular cerebral (EVC) queda manifiesta en la revisión de diferentes datos epidemiológicos. La EVC es la segunda causa de muerte en todo el mundo y la principal causa de invalidez.¹ Se estima que en 2005 hubo 16 millones de primeros eventos cerebrovasculares y 5.7 millones de muertes por EVC en el mundo;² 87% de las muertes ocurrieron en los países en vías de desarrollo.

La EVC comienza a ser tan frecuente como la enfermedad coronaria. En un estudio epidemiológico de población en el Reino Unido que analiza la incidencia de eventos vasculares en los territorios coronario, cerebral y periférico se demuestra que los eventos cerebrovasculares son tan frecuentes como los coronarios en la comunidad estudiada, sobre todo en las mujeres.³

La recurrencia de EVC es de 5 a 15% durante el primer año y hasta de 40% a los cinco años; la mortalidad durante el evento agudo es de 25 a 30%, durante el primer año es de 15 a 25% y a los cinco años es de hasta 60%, lo cual disminuye en forma notable la esperanza de vida.⁴ En parte, esta elevada mortalidad se atribuye a otros eventos cardiovasculares (coronariopatía isquémica y enfermedad vascular periférica) que se desarrollan a largo plazo en pacientes que presentaron un primer infarto cerebral.⁵

Además, entre 25 y 40% de los sobrevivientes permanecen con secuelas que llevan a la dependencia parcial o total, y se estima que hasta 30% desarrollan demencia durante los meses siguientes.⁴

Con base en la información previa, es evidente que el abordaje más efectivo para disminuir la repercusión de la EVC es la prevención, la cual se clasifica en

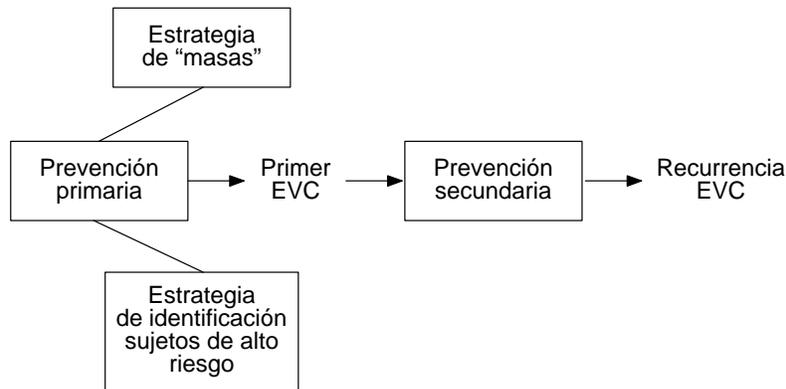


Figura 1–1. Prevención de la enfermedad vascular cerebral.

primaria y secundaria (figura 1–1). La prevención primaria se basa esencialmente en dos estrategias:

1. Estrategias de orientación e información a la población a través de medios de comunicación masivos (TV, radio, periódicos y revistas) sobre los conocidos factores de riesgo vascular y la necesidad de su detección temprana para su modificación oportuna.
2. Identificación de individuos de alto riesgo para desarrollar EVC y otros problemas cardiovasculares, en quienes deben aplicarse diferentes intervenciones para modificar su perfil de riesgo.

La piedra angular de las estrategias de prevención de la EVC se basa en el conocimiento de los factores de riesgo vascular y el mantenimiento de un estilo de vida saludable. Los factores de riesgo se clasifican en no modificables, como la edad y el género, y modificables, que son susceptibles de intervenciones que cambian favorablemente los factores de riesgo.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

A pesar de ser factores no modificables, identifican a los individuos con mayor riesgo de EVC y, por lo tanto, a los que requieren medidas de prevención más rigurosas mediante el tratamiento de los factores de riesgo modificables.

Edad

El factor más determinante para desarrollar EVC es la edad. La incidencia de EVC aumenta de manera exponencial con el paso de los años; se estima que en

México hay tres casos por cada 10 000 habitantes en personas \leq 50 años de edad y que se incrementan a 30 casos por cada 10 000 entre los 50 y los 75 años de edad, y hasta 170 casos por cada 10 000 después de los 75 años (datos preliminares: estudio BASID, comunicación personal). El riesgo de EVC se duplica con cada década sucesiva después de los 55 años de edad.⁶

Género

Se considera que la incidencia es 1.25 veces mayor en los hombres que en las mujeres. Las excepciones se presentan entre los 30 y los 44 años de edad y después de los 75 años, cuando las mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor que los hombres. Aunque la EVC es más frecuente en los hombres, la mortalidad es mayor en las mujeres, al parecer porque tienen mayor longevidad.⁶

Raza

La raza influye en la incidencia y mortalidad de la EVC. La incidencia de EVC y su mortalidad son mayores en la raza negra y en la hispanoamericana en EUA.^{7,8} En el estudio BASIC (*Brain Attack Surveillance in Corpus Christi*) los mexicanoamericanos tuvieron un exceso de 15 a 110% (dependiendo de la edad) de eventos cerebrovasculares en comparación con la raza blanca.⁹

Historia familiar de enfermedad vascular cerebral

La historia familiar de EVC tiene importantes implicaciones preventivas como factor de riesgo para EVC. Se estima que el riesgo de EVC en familiares de primer grado de un paciente con infarto cerebral es 2.3 veces mayor y el riesgo de cardiopatía isquémica es 2.1 veces mayor. Los hijos de padres con enfermedad cardiovascular prematura desarrollan desde la niñez un perfil adverso de riesgo cardiovascular a través de factores genético-ambientales, con mayor frecuencia de obesidad, hiperglucemia y dislipidemia.⁶ Por lo tanto, los antecedentes vasculares constituyen un excelente marcador de la presencia de otros factores de riesgo vascular establecidos susceptibles de tratamiento.

Bajo peso al nacer

Los estudios recientes han puesto en evidencia que en los individuos prematuros (con un peso $<$ 2 500 g) el riesgo de sufrir EVC se duplica en la vida adulta, aunque no se tiene una explicación de esta asociación.^{10,11}

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Existen varios factores bien documentados que se asocian con un primer evento cerebrovascular y con clara evidencia de que su tratamiento adecuado produce reducción del riesgo y se describen en detalle. Otros factores potenciales están menos documentados y se revisan sólo brevemente.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo modificable más importante para la EVC isquémica y hemorrágica.

Las principales características de la HTA en la EVC son:

1. Las cifras elevadas ($> 120/80$ mmHg) de presión arterial (PA) están directa e intensamente relacionadas con la mortalidad vascular y global, sin que exista evidencia de ningún umbral,¹² de tal forma que el riesgo, iniciando con $115/75$ mmHg, se duplica con cada incremento de $20/10$ mmHg en la PA.
2. Todas las formas de hipertensión (sistólica aislada, diastólica o combinada) incrementan el riesgo de EVC, pero en las personas mayores de 50 años de edad la PA sistólica > 140 mmHg es mucho más importante como riesgo cardiovascular que la presión arterial diastólica.
3. La posibilidad de que los hipertensos desarrollen EVC es entre tres y cuatro veces mayor que en los sujetos normotensos. Los individuos con valores de PA sistólica $120/139$ mmHg y PA diastólica $80/89$ mmHg deben considerarse prehipertensos; en ellos el riesgo también es 1.5 veces mayor que en individuos normotensos.¹³
4. Además, la coexistencia de la hipertensión con otros factores de riesgo aumenta de manera sinérgica la probabilidad de la enfermedad vascular cerebral: la concurrencia de HAS, sexo masculino y tabaquismo incrementa entre 12 y 20 veces el riesgo de EVC, mientras que la HAS con diabetes mellitus lo aumenta de 12 a 15 veces.
5. La presión arterial debe ser evaluada regularmente. Se recomienda medir la presión sanguínea cada dos años en todos los adultos y promover la modificación del estilo de vida, que incluye control de peso, moderación en el consumo de alcohol, disminución del consumo de sal y la práctica de ejercicio de manera regular. Si la TA persiste $\geq 140/90$ mmHg después de tres meses de modificar el estilo de vida, deberá iniciarse un tratamiento antihipertensivo regular. Si la TA inicial es mayor de $180/100$ mmHg, deberá iniciarse un tratamiento antihipertensivo, además de la modificación en el estilo de vida.
6. El objetivo es conseguir valores normales menores de $120/80$ mmHg. Varios estudios han comprobado el beneficio derivado del tratamiento adecua-

do de la HTA. En un metaanálisis se encontró una reducción de 29% en todos los tipos de EVC en el grupo con tratamiento. De hecho, la reducción de 5 a 6 mmHg en la tensión arterial diastólica disminuye hasta 40% el riesgo relativo de EVC.

7. La HTA sistólica aislada asociada con la edad avanzada también es un factor de riesgo importante para la EVC y requiere tratamiento. En el estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* se demostró que el tratamiento de la HTA sistólica aislada se relacionó con una reducción de 36% de EVC,¹⁴ mientras que el *Syst-Eur Trial* se suspendió cuando la reducción del riesgo relativo alcanzó 42% en el grupo tratado.¹⁵
8. Los resultados de numerosos estudios comparativos no indican la superioridad de ninguna clase farmacológica respecto a las demás.^{16,17} Sin embargo, el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*) evidenció que la clortalidona era más eficaz que otros antihipertensivos,¹⁸ mientras que el estudio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) mostró que el losartan era superior al atenolol en los pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo.^{19,20} El control y el apego estricto al tratamiento hipertensivo deben ser mayores en pacientes portadores de otros factores de riesgo como diabetes mellitus o evidencia de daño a órganos blanco debido a la HTA.
9. El estudio INSIGHT²¹ es un estudio importante que logró demostrar que nifedipino de liberación prolongada podía disminuir la morbimortalidad cardiocerebrovascular comparándose con Co-amilozida (hidroclorotiazida más amilorida) en pacientes hipertensos entre 55 y 80 años de edad con al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes, dislipidemias, tabaquismo, obesidad, etc.). La potencia del estudio fue suficiente para demostrar también beneficios de la calcificación coronaria, reducción del grosor de la íntima-media carotídea, mantuvo el filtrado glomerular, hubo menos casos de diabetes en el grupo tratado con nifedipino de liberación prolongada.

Tabaquismo

El tabaquismo aumenta el riesgo en los diferentes tipos de EVC, aunque es mayor en las personas menores de 55 años de edad y disminuye conforme pasan los años.²² También se ha demostrado una relación con la intensidad del tabaquismo. En el *Nurses Health Study* las mujeres que fumaban más de 25 cigarrillos al día tuvieron 2.7% de aumento en el riesgo de padecer EVC.

Evitar la exposición al humo del tabaco ambiental también es importante en la prevención primaria.

El tabaquismo también incrementa el riesgo de hemorragia parenquimatosa en los pacientes hipertensos y, sobre todo, el riesgo de hemorragia subaracnoidea, que fue hasta 10 veces mayor que en las pacientes no fumadoras.²³

Los mecanismos mediante los cuales el tabaquismo genera este notable aumento en la frecuencia de EVC son múltiples e incluyen aumento del fibrinógeno plasmático, incremento de la adhesividad plaquetaria, vasoconstricción con disminución del flujo sanguíneo cerebral, aterosclerosis prematura, alteraciones de factores hemorreológicos y desarrollo de poliglobulia.

La importancia de eliminar el tabaquismo ha recibido un impulso adicional a raíz de los estudios que demuestran que el incremento en el riesgo de EVC desaparece entre cuatro y cinco años después de haber suspendido este hábito negativo. El *Framingham Heart Study* y el *Nurses Health Study* demostraron que el riesgo de EVC volvía a ser el mismo que el de los no fumadores a los cuatro o cinco años de haber suspendido el consumo de cigarrillo.^{24,25}

Cuando se cambia el cigarrillo por puro o pipa se obtiene un mínimo beneficio, por lo que es importante suspender completamente el hábito de fumar.²⁶

Para lograr eliminar el tabaquismo puede considerarse el uso de terapias farmacológicas, como el reemplazo con nicotina y otros agentes orales.^{27,28}

El tabaquismo representa el factor de riesgo cardiovascular con el más bajo costo de implementación, de tal forma que un programa de prevención dirigido a eliminar el hábito del tabaco podría prevenir en EUA 61 000 casos de EVC, con el ahorro concomitante de más de 3 000 millones de dólares estadounidenses.

Diabetes mellitus

La incidencia, la gravedad y la mortalidad de la EVC se incrementan en los pacientes diabéticos. Las principales características de la diabetes mellitus (DM) como factor de riesgo para EVC son:

1. Se sabe que entre 75 y 80% de las muertes de pacientes con DM se deben a complicaciones cardiovasculares. El riesgo de EVC en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de reciente detección es de 9.1% en los primeros cinco años, el doble de lo que ocurre en la población general.²⁹ La magnitud del elevado riesgo de EVC es mayor en los sujetos más jóvenes.
2. Los pacientes diabéticos que cursan con proteinuria tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares cuando se comparan con los diabéticos sin proteinuria y retinopatía diabética.
3. El único estudio enfocado en la prevención primaria de EVC de acuerdo con el control adecuado de la glucemia en pacientes diabéticos es el estudio de comunidad llamado NOMAS (*Northern Manhattan Study*),³⁰ donde se

estudió a 3 298 residentes de la comunidad de Manhattan libres de EVC al ingreso del estudio, incluidos 572 pacientes diabéticos. Después del seguimiento de 6.5 años, los pacientes con diabetes y mal control de la glucemia en ayuno (> 126 mg/dL) tuvieron un mayor riesgo de EVC (HR 2.7 [IC 95%, 2.0 a 3.8]) y de otros eventos vasculares (HR 2.0 [IC 95%, 1.6 a 2.5]), en comparación con los sujetos sin diabetes, mientras que los pacientes diabéticos con un control adecuado y glucemia en ayuno < 126 mg/dL no tuvieron incremento en el riesgo de EVC u otros eventos vasculares.

Sin embargo, es incierto si el control estricto de la diabetes reduce el riesgo de EVC. De acuerdo con el estudio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), el control estricto de la hiperglucemia sólo previene el desarrollo de las complicaciones microvasculares asociadas con la DM (nefropatía, retinopatía y neuropatía),³¹ pero no reduce las complicaciones macrovasculares, incluida la EVC. El estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)³² obtuvo resultados similares: en un diseño factorial, 11 140 pacientes con DM2 se aleatorizaron a control estricto vs. control convencional de la glucemia, y a tratamiento con la combinación del IECA perindopril y el diurético indapamida vs. placebo. Se observó que el control estricto de glucosa reduce las complicaciones microvasculares, pero no las macrovasculares. De hecho, en el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)³³ el control estricto de la glucemia (hemoglobina glucosilada a 6.5%) se asoció inesperadamente con una mayor mortalidad.

Por lo tanto, el control de otros factores de riesgo presentes en el paciente diabético es fundamental, en particular de la hipertensión arterial, como lo demostró inicialmente el UKPDS.³⁴ En este sentido, destacan los resultados en la prevención de enfermedades cardiovasculares en los diabéticos que integraron los estudios HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)³⁵ y ADVANCE, previamente descrito en su aspecto de tratamiento antihipertensivo.³⁶ El estudio HOPE demostró que el uso de inhibidores de la ECA disminuye en gran medida la frecuencia de EVC en pacientes diabéticos, por lo que la disfunción del sistema renina-angiotensina parece tener una participación relevante en el desarrollo de eventos vasculares. El inhibidor de la ECA se utilizó por sus efectos antiisquémicos y no por sus efectos antihipertensivos. En el subestudio HOPE de pacientes diabéticos se observó una notable reducción de 25% en eventos cardiovasculares (infarto del miocardio, infarto cerebral y muerte cardiovascular) y sobre todo en la frecuencia de infarto cerebral, que fue de hasta 33%.³⁷ En el estudio ADVANCE 11 140 pacientes con DM2 se aleatorizaron a tratamiento con la combinación del IECA perindopril y el diurético indapamida vs. placebo, independientemente del nivel inicial de presión arterial; después de 4.3 años de seguimiento se encontró una reducción de 18% (IC 95%, 0.7 a 0.9, $p = 0.03$) del riesgo relativo de muerte de causas vasculares (IM y EVC).³⁶

La información adicional del estudio ADVANCE presentada en un congreso reciente concluyó que el control estricto de la glucosa asociado con un control estricto de la presión arterial se relaciona con una reducción de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, de tal forma que hubo una reducción de 24% ($P < 0.04$) del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular (*European Association for the Study of Diabetes; 44th Annual meeting*, septiembre 2008). Finalmente, se demostró que el uso de estatinas en dosis bajas en pacientes diabéticos reduce hasta 50% el riesgo relativo de EVC (estudio CARDS, ver más adelante).³⁸

Dislipidemias

A diferencia de la relación inequívoca entre enfermedad coronaria y alteraciones lipídicas, las dislipidemias se incluyeron definitivamente en la lista de factores de riesgo modificables de la EVC isquémica. Entre los diferentes estudios observacionales que han intentado clarificar la contribución de la dislipidemia en la EVC destacan los siguientes:

1. El estudio MRFIT, de 350 977 varones de entre 35 y 75 años de edad, encontró que el riesgo de EVC isquémica se incrementa con la concentración de colesterol, de manera similar a lo observado en los pacientes con enfermedad coronaria (figura 1–2).³⁹
2. El *Women's Pooling Project* incluyó a 24 343 mujeres con una edad promedio de 52 años y demostró una asociación altamente significativa entre la quintilla más alta del colesterol sérico y la muerte por EVC isquémica.⁴⁰
3. En el *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration*, con un seguimiento de dos millones personas—años entre 352 033 individuos, se encontró que el riesgo de EVC aumentaba hasta 25% por cada 38 mg/dL de incremento en los niveles de colesterol total.⁴¹
4. En la cohorte prospectiva entre 27 937 mujeres de EUA mayores de 45 años de edad que participaron en el *Women's Health Study* todos los niveles de lípidos se relacionaron con un mayor riesgo de EVC isquémico.⁴²

La mejor prueba de la participación del colesterol en el desarrollo de la aterosclerosis cerebral se relaciona con la notable reducción de EVC gracias al uso de estatinas, que disminuyen el colesterol LDL entre 15 y 30%, y los niveles de triglicéridos entre 10 y 20%; asimismo, aumentan los valores de colesterol HDL hasta 10%.⁴³ Entre los datos relevantes de las estatinas en la prevención primaria de la EVC destacan:

1. El beneficio de las estatinas se ha documentado sobre todo en los estudios de los pacientes portadores de coronariopatía (estudios de prevención pri-

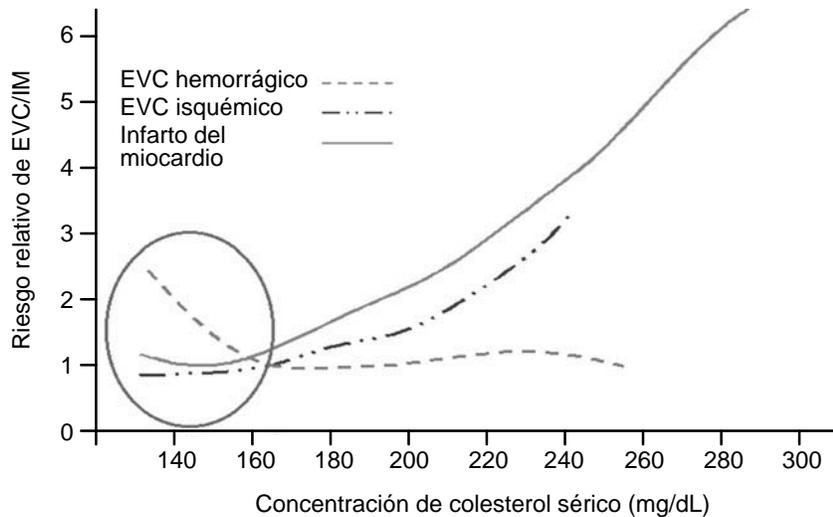


Figura 1–2. En el estudio MRFIT el riesgo relativo de EVC isquémico se incrementó cuanto más aumentó el nivel de colesterol total en forma similar a la enfermedad coronaria, pero el riesgo de desarrollar EVC hemorrágica aumentó al disminuir los valores de colesterol por debajo de 160 mg/dL.

maria para EVC), donde el efecto global de las estatinas en la reducción de EVC isquémica es de 29%.^{44–46}

- La eficacia de las estatinas en la prevención primaria de EVC isquémica también se ha documentado en dos condiciones comunes en pacientes con EVC, como son hipertensión arterial y diabetes mellitus. En el estudio ASCOT–LLA (*Anglo–Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm*)⁴⁷ los pacientes portadores de hipertensión arterial se beneficiaron con el uso de estatinas al reducirse 27% la incidencia de EVC, mientras que en el estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) en pacientes con diabetes mellitus se observó notable reducción en la tasa de EVC, cerca de 50%.³⁴ Se estima que por cada 10% de reducción en el colesterol LDL el riesgo de EVC disminuye 16%.
- El efecto protector de las estatinas no sólo se relaciona con la disminución de los niveles de colesterol total y LDL, sino con diferentes mecanismos, ya que normalizan la disfunción del endotelio vascular, poseen efectos antiinflamatorios, promueven la estabilización y reducción de las placas de aterosclerosis, refuerzan la cubierta fibrosa y disminuyen la formación y el depósito de trombos al reducir la respuesta trombogénica.⁴⁸

Debe enfatizarse que las estatinas pueden producir miopatía y rabdomiólisis (en menos de 0.5% de los casos), así como daño hepático reversible (en menos de 2%

de los casos). La posibilidad de rhabdomiólisis aumenta cuando la estatina se combina con otros fármacos hipolipemiantes, como el gemfibrozil. Las estatinas deben prescribirse en las dosis recomendadas, con un seguimiento estrecho de los pacientes, para detectar los efectos adversos, principalmente de complicaciones musculares y hepáticas.

Síndrome metabólico

Una gama de factores de riesgo, denominada síndrome metabólico, se ha relacionado con un mayor riesgo de EVC y de mortalidad cardiovascular.⁴⁹

Las principales características del síndrome son hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, que dan lugar a las características secundarias del síndrome: obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia con aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y disminución en las de alta densidad (HDL), e hipertensión.⁴³ Un componente fundamental del síndrome es la presencia de obesidad abdominal, que se asocia con resistencia a la insulina, inflamación, diabetes y otras alteraciones cardiovasculares; los adipositos viscerales provocan la resistencia a la insulina al promover la lipólisis extensa y la liberación de ácidos grasos.

En un metaanálisis sobre el riesgo de EVC en los pacientes con síndrome metabólico, que incluyó 13 estudios con 92 732 participantes, se encontró que el riesgo de EVC se incrementa 1.6 veces (IC 95%, 1.5 a 1.7), en comparación con los sujetos que no padecen el síndrome.⁵⁰

El efecto del síndrome metabólico sobre la enfermedad vascular cerebral es mayor entre las mujeres (HR = 2.0; IC 95%, 1.3 a 3.1) y entre los hispanos (HR = 2.0; IC 95%, 1.2 a 3.4).⁵¹

Los criterios del NCEP–ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)⁴³ de EUA para el síndrome son:

1. Glucosa en ayuno ≥ 110 mg/dL.
2. Presión arterial $\geq 130/\geq 85$ mmHg.
3. Hipertrigliceridemia ≥ 150 mg/dL.
4. Colesterol HDL ≤ 40 (H) ≤ 50 (M).
5. Obesidad abdominal > 102 cm (H) y > 88 cm (M).

Se considera que existe síndrome metabólico en presencia de tres de los cinco componentes.

El síndrome es altamente prevalente entre la población mexicanoamericana en EUA (32%)⁵² y seguramente en México, ya que la prevalencia de obesidad abdominal en la población general es de 50 a 60%.⁵³

Fibrilación auricular no valvular

La fibrilación auricular es la arritmia más común y su complicación más grave es la embolia cerebral.⁵⁴ Los pacientes con fibrilación auricular valvular tienen un riesgo hasta 17 veces mayor de sufrir EVC y no hay discusión acerca de que deban manejarse con niveles elevados de anticoagulación a largo plazo (mantener en INR en rangos de 3.0 a 3.5). Por otra parte, la fibrilación auricular no valvular (FANV) se asocia con un incremento cinco veces mayor de riesgo de EVC. La prevalencia de la FANV es de 0.7% en la población general y aumenta sustancialmente con la edad. Después de los 80 años de edad hasta 24% de todos los casos de EVC se atribuyen a FANV.⁵⁵

Varios ensayos clínicos han investigado la eficacia de la anticoagulación oral en la prevención primaria de infarto cerebral en pacientes con FANV.^{55,56} En el capítulo 8, *Anticoagulantes en la prevención de la isquemia cerebral*, se describen las características de la FANV como factor de riesgo y su prevención.

Factores relacionados con el estilo de vida

Existen varios factores relacionados con el estilo de vida de la población cuyas implicaciones son importantes en la prevención primaria de EVC (cuadro 1-1).^{57,58} A continuación se detallan los más relevantes.

Sedentarismo

La actividad física regular se asocia con una reducción del riesgo de muerte prematura y EVC.⁵⁹ El efecto protector de la actividad física es mediado en parte a través de su papel en el control de varios factores de riesgo vascular, como HTA, DM, dislipidemia y obesidad.⁶⁰ Otros efectos incluyen la reducción plasmática del fibrinógeno y actividad plaquetaria, y la elevación del colesterol HDL. En un metaanálisis de estudios de cohortes y de casos–controles, los individuos físicamente activos tenían un menor riesgo de ictus o muerte que los que tenían menor actividad (RR 0.73; IC 95%, 0.7 a 0.8). Igualmente, los individuos moderadamente activos presentaron un menor riesgo de ictus, en comparación con los sujetos inactivos (RR 0.80; IC 95%, 0.7 a 0.8).⁶¹ La actividad física durante el tiempo de ocio (de 2 a 5 h por semana) se ha relacionado de forma independiente con una reducción de la gravedad del ictus isquémico en la admisión hospitalaria y un mejor pronóstico a corto plazo.⁶²

Se recomienda realizar ejercicio moderado al menos 30 min la mayor parte de los días. Los beneficios son aparentes hasta con actividades ligeras o moderadas, como caminar, y con el incremento en la duración de alguna actividad recreativa.

Cuadro 1–1. Recomendaciones sobre estilo de vida y dieta en la prevención de EVC y reducción del riesgo (RR) de muerte potencial asociada, estimado a partir de estudios de pacientes con enfermedad coronaria y en población general^{57,58}

Suspender el consumo de tabaco		
Realizar actividad física (30 min o más durante al menos 5 días a la semana)		
Evitar el exceso de alcohol. Beber alcohol con moderación (máximo dos bebidas al día)		
Mantener el peso (IMC < 25) y la cintura abdominal (H < 90 cm, M < 80 cm)		
Limitar el consumo de grasas saturadas (máximo 10% energía) y ácidos grasos trans		
Consumir pescado regularmente (1 o 2 porciones por semana)		
Consumir cantidades suficientes de frutas y verduras (400 g o más por día)		
Consumir productos de grano con fibra; legumbres; y/o nuez (≥ 3 g/d)		
Reducir el consumo de sal (máximo 2 400 mg por día)		
Recomendación	Riesgo relativo de muerte estimado de estudios con coronariopatía	Riesgo relativo de muerte estimado de estudios de cohorte en población general
Suspensión del tabaquismo	35%	50%
Actividad física	25%	20 a 30%
Alcohol moderado	20%	15%
Cambios en la dieta	45%	15 a 40%

Obesidad

Al asociarse con otros factores de riesgo como hipertensión, dislipidemias, hiperinsulinemia, etc., la obesidad se relaciona con un mayor riesgo de EVC y su estimación se basa en la medición del índice de masa corporal (IMC).⁶³ Se considera que existe sobrepeso cuando el IMC es de 25 a 30, obesidad cuando el IMC es de 31 a 35 y obesidad excesiva cuando es mayor de 35. La distribución de la grasa corporal también es un factor de predicción de EVC, como se observa en los pacientes con obesidad abdominal, sea medida por la relación cintura–cadera o por la circunferencia abdominal.⁶⁴ La obesidad abdominal es un componente fundamental del síndrome metabólico.

Consumo de alcohol

Diversos estudios demuestran que el consumo excesivo de alcohol se relaciona directamente con EVC isquémica y hemorrágica, sobre todo entre los sujetos jóvenes, dependiendo de la dosis.⁶⁵ En un metaanálisis de 35 estudios se encontró que el consumo excesivo de alcohol (> 60 g/día) aumenta el riesgo de ictus isquémico (RR 1.69; IC 95%, 1.3 a 2.2) y de ictus hemorrágico (RR 2.18; IC 95%, 1.5 a 3.2).⁶⁶ En contraste, un consumo ligero de alcohol —hasta dos copas por día (< 12 g/día)— se asocia con una reducción de todos los tipos de ictus (RR 0.83;

IC 95%, 0.7 a 0.9). El consumo de vino tinto aumenta las concentraciones de colesterol HDL y se ha relacionado con un riesgo menor, en comparación con otros tipos de bebidas alcohólicas.⁶⁷

Nutrición inadecuada

Los factores nutricionales son relevantes en el riesgo de EVC.⁵⁷ La disminución del consumo de sodio en la dieta se relaciona significativamente con una reducción de la presión arterial y, por lo tanto, con un menor riesgo de EVC. En estudios observacionales, el consumo elevado de fruta y vegetales se relacionó con reducción del riesgo de EVC (RR 0.96 por cada incremento de dos piezas/día; IC 95%, 0.9 a 1.0).⁶⁸

El riesgo de EVC isquémica también fue menor en las personas que consumían pescado al menos una vez al mes (RR 0.69; IC 95%, 0.5 a 0.9).⁶⁹ El consumo de calcio procedente de productos lácteos en la dieta se asoció con menos mortalidad secundaria a la EVC en un estudio de población japonesa.⁷⁰

Vitaminas

El consumo reducido de vitamina D se relaciona con un mayor riesgo de EVC⁷¹ y los suplementos de tocoferol y betacarotenos no reducen el riesgo de EVC.⁷² Asimismo, un metaanálisis de los ensayos clínicos con suplementos de vitamina E mostró que podría existir un aumento de la mortalidad con un consumo de dosis altas (≥ 400 IU/7 d).⁷³

Varios estudios han demostrado que la hiperhomocisteinemia de leve a moderada (mayor de 12 nmol/mL) es un factor independiente para sufrir isquemia cerebral, infarto del miocardio, enfermedad arterial periférica y estenosis carotídea.^{74,75} Las causas de hiperhomocisteinemia pueden ser hereditarias, principalmente asociadas con la mutación de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, y adquiridas, como las deficiencias de cobalamina, folato o piridoxina, es decir, los cofactores esenciales en el metabolismo de la homocisteína. Debe enfatizarse la potencial interacción entre el factor genético y el ambiental, de tal forma que el trastorno metabólico hereditario se manifieste de manera predominante en individuos con estado carencial. Un metaanálisis concluyó que los suplementos de ácido fólico pueden reducir el riesgo de EVC (RR 0.82; IC 95%, 0.7 a 1.0);⁷⁶ el beneficio fue mayor en los ensayos con mayor duración del tratamiento o mayor efecto en la reducción de los niveles de homocisteína y en los países sin fortificación en los cereales. A pesar de que existen pruebas suficientes para considerar que la administración de folatos y vitaminas B₆ y B₁₂ podría tener un papel protector contra los eventos cerebrovasculares, debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos controlados hasta el momento han resultado negativos para eventos

coronarios, pero han tenido tendencia al beneficio en eventos cerebrovasculares, aunque sólo en prevención secundaria.⁷⁷

Modificación global del estilo de vida

Recientemente se publicó el efecto sobre la prevención primaria de eventos cerebrovasculares al combinar varias prácticas favorables de estilo de vida.⁷⁸

En una cohorte prospectiva de 43 685 hombres del *Health Professionals Follow-up Study* y 71 243 mujeres del *Nurses' Health Study* se compararon las tasas de EVC de acuerdo con la adherencia a combinaciones favorables de cinco características de estilos de vida considerados de bajo riesgo para EVC:

1. No fumar.
2. Índice de masa corporal < 25 kg/m².
3. Actividad física moderada durante al menos 30 min diarios.
4. Consumo moderado de alcohol (varones: de 5 a 30 g/d; mujeres: de 5 a 15 g/d).
5. Dieta saludable a base de fibra, frutas y verduras, y una relación entre el consumo de pollo/pescado sobre carnes rojas y entre grasas insaturadas sobre las saturadas.

Se documentaron 1 559 EVC (853 isquémicas, 278 hemorrágicas y 420 indeterminadas) entre las mujeres y 994 EVC (600 isquémicas, 161 hemorrágicas y 233 indeterminadas) entre los hombres. En comparación con el grupo que no cumplía con ningún factor de estilo de vida saludable, el grupo que cumplía con 4 o 5 de las características de bajo riesgo tuvo una tasa notablemente baja de eventos cerebrovasculares, de tal forma que alrededor de 50% de las EVC podrían atribuirse a la falta de adherencia a la combinación de estilo de vida de bajo riesgo.⁷⁸

Aspirina®

Los estudios sobre la prevención primaria de EVC con Aspirina® han resultado complejos y poco concluyentes analizados en forma aislada y particularmente por un efecto de género.

Seis ensayos clínicos extensos y aleatorizados evaluaron el beneficio del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria de eventos cardiovasculares en hombres y mujeres (47 293 con Aspirina® y 45 580 controles) con edad media de 64.4 años. La Aspirina® previene de manera global los eventos cardiovasculares, ya que ha mostrado una reducción significativa de 12% del riesgo en mujeres (P = 0.03) y de 14% en los hombres (P = 0.01).⁷⁹

Al analizar la información de acuerdo con el tipo de eventos vasculares se aprecia que la reducción del riesgo en las mujeres refleja una disminución de 17% en los eventos cerebrovasculares, aunque en los hombres no se aprecia un beneficio sobre su incidencia. Por el contrario, la reducción del riesgo en los hombres es el reflejo de una disminución de 32% de eventos coronarios, mientras que las mujeres no muestran beneficio.⁸⁰

En relación con la seguridad, la Aspirina® incrementa 2.5 veces el riesgo de hemorragia mayor en las mujeres (sin ser significativo para EVC hemorrágica) y 3 veces en los hombres por cada 1 000 individuos que reciben ácido acetilsalicílico como prevención primaria durante cinco o seis años.

La principal indicación para la prescripción de Aspirina® en la prevención primaria de eventos vasculares, coronarios y cerebrales se hace en los individuos de alto riesgo, principalmente en los pacientes diabéticos y en los que presentan varios factores de riesgo vascular.

La evidencia del uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en prevención secundaria es indiscutible, pero la evidencia en prevención primaria de eventos cardiovasculares ha ido aumentando, dado el sustento cada vez mayor; un ejemplo de ello es el *Primary Prevention Project*, un estudio abierto del efecto de ácido acetilsalicílico o vitamina E sobre la reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con uno o más de los siguientes factores de riesgo: dislipidemia, diabetes, obesidad e historia familiar de infarto del miocardio, en el que las conclusiones confirman el beneficio de ácido acetilsalicílico, que reduce los puntos finales y no da evidencia significativa con el uso de vitamina E. Considerar que el estudio se detuvo por razones éticas debido a que el beneficio del ácido acetilsalicílico se había conformado por la consistencia de los resultados.⁸¹

Otra indicación del uso de Aspirina® en la prevención primaria incluye a los pacientes con estenosis asintomática de la arteria carótida interna de más de 50%, con el fin de reducir el riesgo de eventos vasculares; asimismo, se indica en los pacientes con FA no valvular menores de 65 años de edad y sin factores de riesgo vascular, o bien cuando existe contraindicación para la anticoagulación oral.⁵⁶

Anticonceptivos orales

Se estima que el riesgo de EVC atribuible al uso de anovulatorios es de cerca de 37 casos por cada 100 000 consumidoras por año, en comparación con 10 casos por cada 100 000 mujeres de la misma edad que no los utilizan.⁸² Con el empleo de dosis bajas de anovulatorios el riesgo de EVC isquémico fue de sólo 1.18 y el de hemorragia fue de 1.14; al parecer, dichas preparaciones no incrementan el riesgo de EVC.⁸³

El uso de anovulatorios orales se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa cerebral, cuyo riesgo estimado es hasta 22.1 veces mayor, sobre todo en las

mujeres portadoras de trombofilia, como deficiencia de anticoagulantes naturales (proteína S, proteína C y antitrombina III), síndrome antifosfolípidos y resistencia a la proteína C relacionada con el factor V de Leiden y en especial con el factor G20210A, que se asocia con una mutación génica de la protrombina.⁸⁴

Se concluye que deben evitarse los anovulatorios en presencia de otros factores de riesgo vascular, sobre todo tabaquismo, y en mujeres portadoras de estados protrombóticos.

Reemplazo hormonal posmenopáusico

El riesgo de EVC aumenta rápidamente tras la menopausia. El tratamiento de la posmenopausia con estrógenos exógenos se utiliza ampliamente para mitigar los síntomas de la menopausia y prevenir la osteoporosis. Los estudios observacionales indicaron que el uso de estrógenos reducía el riesgo de enfermedad cardiovascular (incluida la EVC) hasta en 40% como consecuencia de un efecto favorable sobre los niveles de lípidos (reducción del colesterol total y LDL, e incremento del HDL). Sin embargo, en un análisis basado en el seguimiento durante 16 años de 59 337 mujeres posmenopáusicas participantes en el *Nurses' Health Study* se observó una asociación débil entre el riesgo de ictus y el tratamiento con estrógenos.⁸⁵ Asimismo, los estudios HERS (*Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study*)⁸⁶ y WHI (*Women's Health Initiative*)^{87,88} no mostraron diferencias significativas entre los grupos que recibieron terapia hormonal de reemplazo y placebo. De hecho, hubo más eventos vasculares en las mujeres que recibieron estrógenos, incluido un mayor número de casos de EVC. Una revisión sistemática de Cochrane mostró que el tratamiento hormonal sustitutivo se asociaba con un aumento del riesgo de EVC (RR 1.4; IC 95%, 1.10 a 1.9).⁸⁹ Un análisis secundario del ensayo WHI indicó que el riesgo de EVC se incrementa con el tratamiento hormonal sustitutivo sólo en mujeres bajo tratamiento prolongado de hormonas (> 5 años; RR 1.32; IC 95%, 1.1 a 1.6).⁹⁰

Con base en los resultados de estos ensayos clínicos controlados y la revisión de otros estudios y consensos, no se recomienda el tratamiento de reemplazo hormonal con propósitos de prevención primaria vascular.

REFERENCIAS

1. **Murray CJL, López AD:** Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–1276.
2. **Strong K, Mathers C, Bonita R:** Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007;6:182–187.
3. **Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE et al.:** Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366(9499):1773–1783.

4. **Sacco RL:** Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997;49(Suppl 4):S39–S44.
5. **Van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J et al.:** Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098–2104.
6. **Goldstein LB, Adams R, Becker K et al.:** Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2006;37:1583–1633.
7. **Gorelick PB, Sacco R, Smith DB et al.:** Prevention of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281:1112–1120.
8. **Frey JL, Bulfinch EW:** Differences in stroke between White, Hispanic, and native American patients: the Barrow Neurological Institute stroke database. *Stroke* 1998;29:29–33.
9. **Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD et al.:** Excess stroke in Mexican Americans compared with Non-Hispanic whites: the brain attack surveillance in Corpus Christi project. *Am J Epidemiol* 2004;160:376–383.
10. **Barker DJ, Lackland DT:** Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales. *Stroke* 2003;34:1598–1602.
11. **Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL:** Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:133–136.
12. **Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al.:** Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
13. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
14. Systolic Hypertension in the Elderly Program, Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991;265:3255–3264.
15. **Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al.:** Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–764.
16. **Neal B, MacMahon S, Chapman N:** Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Lancet* 2000;355:1955–1964.
17. **Pahor M, Psaty BM, Alderman MH et al.:** Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949–1954.
18. ALLHAT investigators: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998–3007.
19. **Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.:** Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995–1003.
20. **Kizer J, Dahlof B, Kjeldsen S et al.:** Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan vs. atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:46–52.

21. **Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR *et al.***: Outcomes with nifedipine GITS or Co-amizolide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–436.
22. **Shinton R, Beevers G**: Meta-analysis of relation between cigarette and stroke. *BJM* 1989; 298:789–794.
23. **Kawachi I, Colditz GA, Stamper MJ *et al.***: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 1993;269:232–236.
24. **Wolf P, D'Agostino R, Kannel WB *et al.***: Cigarette smoking as a risk factor for stroke: the Framingham study. *JAMA* 1988;259:1025–1029.
25. **Benson R, Sacco R**: Stroke prevention. Hypertension, diabetes, tobacco, and lipids. *Neurologic Clinics* 2000;19:309–319.
26. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. A US Public Health Service report. *JAMA* 2000;283:3244–3254.
27. **Hughes JR, Stead LF, Lancaster T**: Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD000031.
28. **Silagy C, Lancaster T, Stead L *et al.***: Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
29. **Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR**: Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes. A population-based cohort study. *Stroke* 2007;38:1739–1743.
30. **Boden AB, Cammack S, Chong JI *et al.***: Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events. Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Diabetes Care* 2008;31:1132–1137.
31. UK Prospective Diabetic Study Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
32. The ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
33. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD): Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
34. UK Prospective Diabetic Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317: 703–713.
35. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
36. **Patel A, MacMahon S, Chalmers J *et al.***: Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370: 829–840.
37. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
38. **Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN *et al.*, for CARDS investigators**: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
39. **Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D *et al.***: Serum cholesterol levels and six-year mortality

- from stroke in 350 977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904–910.
40. **Horenstein RB, Smith DE, Mosca L:** Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002;33:1863–1868.
 41. **Zhang X, Patel A, Horibe H et al.:** Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003;32:563–572.
 42. **Kurt T, Everett BM, Buring J et al.:** Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007;68:556–562.
 43. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP): Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
 44. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol-lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
 45. **Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al.:** Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The CARE study. *Circulation* 1999;99:216–223.
 46. **White HD, Simes RJ, Anderson ML et al.:** Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000;343:317–326.
 47. **Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al., for ASCOT Investigators:** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
 48. **Rosenson RS, Tagney CC:** Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643–1650.
 49. **Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al.:** The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–2716.
 50. **Wei L, Dongruo M, Ming L et al.:** Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Cerebrovascular Dis* 2008;25:539–547.
 51. **Boden AB, Sacco RL, Lee, HS et al.:** Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke* 2008;39:30–35.
 52. **Ford ES, Giles WH, Dietz WH:** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–359.
 53. **Olaiz FG, Rivera DJ, Shamah LT et al.:** *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006*. Cuernavaca, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
 54. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB:** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22:983–988.
 55. **Lip GYH, Lim HS:** Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6:981–993.
 56. **Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI:** MD meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867.
 57. **Spence JD:** Nutrition and stroke prevention. *Stroke* 2006;37:2430–2435.
 58. **Iestra JA, Kromhout D, van der Shouw YT et al.:** Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients. A systematic review. *Circulation* 2005;112:924–934.

59. **Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA et al.:** Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1994;139:881–893.
60. **Mora S, Cook N, Buring JE et al.:** Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110–2118.
61. **Lee C, Folsom A, Blair S:** Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003;34:2475–2481.
62. **Deplanque D, Masse I, Lefebvre C et al.:** Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology* 2006;67:1403–1410.
63. **Kurth T, Gaziano J, Rexrode K et al.:** Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation* 2005;111:1992–1998.
64. **Hu G, Tuomilehto J, Silventoinen K et al.:** Body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio on the risk of total and type-specific stroke. *Arch Intern Med* 2007;167:1420–1427.
65. **Ikehara S, Iso H, Toyoshima H et al.:** Alcohol consumption and mortality from stroke and coronary heart disease among Japanese men and women. The Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke* 2008;39. (Epub ahead of print.)
66. **Reynolds K, Lewis B, Nolen JD et al.:** Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2003;289:579–588.
67. **Bazzano LA, Gu D, Reynolds K et al.:** Alcohol consumption and risk for stroke among Chinese men. *Ann Neurol* 2007;62:569–578.
68. **Joshi KJ, Ascherio A, Manson JE et al.:** Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:1233–1239.
69. **He K, Song Y, Davignus M et al.:** Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004;35:1538–1542.
70. **Umesawa M, Iso H, Date C et al.:** Dietary intake of calcium in relation to mortality from cardiovascular disease: The JACC study. *Stroke* 2006;37:20–26.
71. **Marniemi J, Alanen E, Impivaara O et al.:** Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15:188–197.
72. **Tornwall M, Virtamo J, Korhonen P et al.:** Postintervention effect of alpha tocopherol and beta carotene on different strokes: a 6-year follow-up of the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Stroke* 2004;35:1908–1913.
73. **Miller E, Pastor BR, Dalal D et al.:** Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37–46.
74. **The Homocysteine Studies Collaboration:** Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015–2022.
75. **Wald DS, Law M, Morris JK:** Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *Br Med J* 2002;325:1202–1207.
76. **Wang X, Qin X, Demirtas H et al.:** Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:1876–1882.
77. **Spence JD:** Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention?
78. **Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D:** Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947–954.
79. **Bartolucci A, Howard G:** Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using Aspirin. *Am J Cardiol* 2006;98:746–750.
80. **Berger J, Roncaglioni M, Avanzini F et al.:** Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–313.

81. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP): Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. *Lancet* 2001; 357:89–95.
82. **Hannaford PC, Croft PR, Kay CR:** Oral contraceptives and stroke: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraceptive Study. *Stroke* 1994;25:935–942.
83. **Petitti DB, Sidney S, Bernstein A et al.:** Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996;335:8–15.
84. **Martinelli I, Sacchi E, Landi G et al.:** High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gen mutation and users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338: 1793–1797.
85. **Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ:** Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1–8.
86. **Simon JA, Hsia J, Cauley JA et al.:** Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke. The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103: 638–642.
87. **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al.:** Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333.
88. **Anderson GL, Limacher M, Assaf AR et al., for the Women's Health Initiative:** Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712.
89. **Gabriel S, Carmona L, Roque M, Sánchez G, Bonfill X:** Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002229.
90. **Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al.:** Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–1477.

Medidas generales y de sostén en el paciente con enfermedad vascular cerebral aguda

INTRODUCCIÓN

Debido a la naturaleza de los eventos vasculares y su tendencia a presentar complicaciones sistémicas o neurológicas, es necesaria la hospitalización, de preferencia en instituciones que cuenten con facilidades para el manejo de la enfermedad vascular cerebral (EVC) y sus complicaciones. Los objetivos de la evaluación inicial al momento de llegar al hospital son:

1. Estabilizar la condición neurológica y sistémica del paciente.
2. Optimizar la perfusión cerebral.
3. Considerar la posibilidad de intervenciones agudas (p. ej., trombólisis).
4. Prevenir complicaciones.
5. Prevención secundaria.

La presencia de infarto cerebral o hemorragia cerebral debe confirmarse desde el punto de vista diagnóstico, para excluir otras posibilidades y determinar la posible reversibilidad del proceso, con orientación hacia el mecanismo etiológico más probable.

EVALUACIÓN INICIAL

La EVC en cualquiera de sus formas es una emergencia médica, por lo que es importante que el enfermo llegue al hospital durante las primeras tres horas de evo-

lución y hacer una evaluación rápida que incluya la hora exacta de inicio del evento y las potenciales contraindicaciones para trombólisis (uso de anticoagulantes, TCE, etc.), así como realizar la escala clínica NIH y la obtención de tomografía axial computarizada simple (TAC) de encéfalo, glucosa digital, tiempos de coagulación y electrocardiograma (EKG), para decidir el potencial uso de rtPA (ver el capítulo 4: *Trombólisis intravenosa en isquemia cerebral aguda*).

La TAC de encéfalo es el estudio paraclínico de diagnóstico inicial más importante en el paciente con EVC. Con la TAC se puede discernir de manera efectiva si se trata de un infarto cerebral o de una hemorragia, y determinar el tipo de evaluación diagnóstica y terapéutica a seguir. Durante la evaluación de los pacientes con isquemia cerebral es de gran importancia reconocer los denominados signos tomográficos tempranos, que incluyen signo de la arteria cerebral media hiperdensa, hipodensidad de núcleo lenticular, borramiento de la ínsula, pérdida de la interfase entre sustancia gris y blanca, y borramiento de surcos de la convexidad. Otros estudios necesarios en el abordaje inicial de estos pacientes son EKG, radiografía de tórax, biometría hemática, plaquetas, tiempo de tromboplastina y tiempo de protrombina.

MEDIDAS DE MANEJO INICIAL

Monitoreo cardiovascular y respiratorio

Manejo de la vía aérea

Es razonable asumir que el manejo adecuado de la vía aérea en los pacientes con un problema grave del sistema nervioso central puede influir en el pronóstico. El desarrollo de hipoxemia puede agravar la condición neurológica.

El uso de oxígeno es necesario en el manejo inicial de los pacientes con infarto cerebral, ya que la hipoxia condiciona el metabolismo anaerobio con la acumulación de ácido láctico, el cual puede incrementar la lesión cerebral y el edema cerebral secundario. En la actualidad no existen datos que corroboren el beneficio del uso de oxígeno suplementario. Por lo tanto, no existiría razón para administrarlo en forma rutinaria. No obstante, si los gases arteriales demuestran hipoxia, se observa desaturación en el oxímetro o existen complicaciones pulmonares (obstrucción de la vía aérea, hipoventilación, neumonía por aspiración y atelectasias), el uso de oxígeno es importante.

Las arritmias cardíacas y la isquemia miocárdica son complicaciones potenciales en los pacientes con EVC. Es bien sabido que los pacientes con infartos del hemisferio derecho, especialmente si compromete la región insular, pueden sufrir anomalías electrocardiográficas y potenciales trastornos del ritmo car-

diaco mediante disautonomías. La arritmia más comúnmente descrita asociada con EVC es la fibrilación auricular, que puede ser causa o consecuencia de la EVC. No se conoce con certeza el papel del monitoreo cardiaco rutinario en pacientes con EVC, aunque parece haber un consenso de que debe realizarse al menos durante las primeras 24 h de evolución de un EVC.

Manejo de la presión arterial

Es muy frecuente que en las primeras horas de evolución de una EVC se detecte aumento de la presión arterial con cifras de presión arterial sistólica > 160 mm hasta en 60% de los pacientes. El aumento y la reducción de la presión arterial se asocian con un mal pronóstico en la EVC aguda. Son muchos los factores que se han asociado con el aumento de la presión arterial, como dolor, náusea, vejiga llena, hipertensión arterial (HTA) previa, respuesta al estrés e hipoxia, entre otros. Los análisis del estudio *Lycine Antagonist in Neuroprotection* (GAIN) han demostrado que las cifras de presión arterial basal no son factores de predicción de evolución; sin embargo, la presión de pulso elevada, es decir, la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica, sí son un factor de mal pronóstico.

El manejo de la presión arterial en la EVC aguda es un tema de controversia. Hay razones teóricas para reducir la presión arterial; éstas incluyen reducir la posibilidad de transformación hemorrágica, de recurrencia de EVC y de edema cerebral. El tratamiento agresivo de la presión arterial puede llevar a hipotensión arterial con reducción de la presión de perfusión cerebral y mayor deterioro neurológico.

Un error que se comete en los servicios de urgencia en la atención de estos pacientes es el uso inmediato de nifedipino sublingual para “controlar” la hipertensión. Esta conducta casi siempre condiciona un mayor daño cerebral, porque se bloquea la autorregulación cerebral, la cual trata de llevar perfusión a las regiones de penumbra isquémica.

En la mayoría de los pacientes se observa en las primeras horas de evolución una reducción o normalización espontánea de la presión arterial. Hay algunas medidas, como una habitación tranquila, el vaciamiento de la vejiga y el control del dolor, que favorecen esta circunstancia.

El manejo óptimo de la hipertensión arterial en esta condición clínica no ha sido determinado y existen varias dudas; por ejemplo, ¿los pacientes que toman antihipertensivos antes de la EVC deben continuar con su administración durante las primeras horas del evento actual? ¿Hay contraindicación para algún antihipertensivo durante la etapa aguda de la EVC? ¿Cuándo deben iniciarse los antihipertensivos?

El análisis de estudios antiguos de nimodipina intravenosa ha demostrado que la reducción de la presión arterial empeora el pronóstico. De acuerdo con los

autores de este capítulo, la presión arterial se reduce el primer día un promedio de 28%. En un estudio español se demostró que la reducción de la presión arterial diastólica > 20 mmHg empeora considerablemente el pronóstico; asimismo, se comprobó que tratar con fármacos a los pacientes con presión sistólica > 180 mmHg empeora el pronóstico.

El tratamiento de la presión arterial durante un evento vascular cerebral agudo es aún controversial. No hay pruebas claras del nivel de presión arterial durante el cual deba iniciarse el tratamiento.

El uso temprano de medicamentos parenterales es aceptado cuando la hipertensión arterial se acompaña de transformación hemorrágica, infarto del miocardio, insuficiencia renal secundaria a una hipertensión acelerada o disección de la aorta torácica.

En general, se considera que la hipertensión deberá manejarse cuando el promedio de la presión arterial (presión sistólica + dos veces la presión diastólica ÷ 3) sea > 130 mmHg o la presión sistólica sea > 220 mmHg.

En estas circunstancias, la medicación más adecuada será aquella cuya administración pueda graduarse y tenga el menor efecto sobre los vasos sanguíneos cerebrales, como el labetalol o el enalapril. La mayoría de los pacientes pueden tratarse con captopril o nicardipina oral. El uso de calcioantagonistas por vía sublingual debe evitarse, debido a su rápida absorción y la disminución súbita de la presión arterial (cuadro 2-1).

Cuando el tratamiento está indicado, la reducción de la presión arterial debe hacerse con precaución. Una meta razonable es reducir la TA entre 15 y 25% el primer día. No hay recomendaciones claras acerca de qué agente utilizar.

La hipotensión arterial rara vez se detecta en pacientes con infarto cerebral, pero si se observa debe buscarse la causa, que con frecuencia suele ser hipovolemia. En estas circunstancias debe corregirse la falta de volumen y optimizar el gasto cardíaco.

Cuadro 2-1. Manejo de la hipertensión arterial en el infarto cerebral

1. Presión arterial diastólica > 140 mmHg en dos lecturas con 5 min de diferencia: infusión IV de nitroprusiato de sodio (0.5 a 1.0 mg/kg/min)
2. Presión arterial sistólica > 220 mmHg o presión arterial diastólica de 121 a 140 mmHg, o presión arterial media > 130 mmHg en dos lecturas con 20 min de diferencia: infusión IV de labetalol en dosis de 10 mg en 1 o 2 min. El labetalol puede repetirse cada 10 a 20 min hasta llegar a una dosis total de 300 mg. La dosis de mantenimiento se administra IV cada 6 h PRN. El labetalol no debe administrarse en presencia de asma, insuficiencia cardíaca o trastornos de conducción. El enalapril en dosis de 1.25 mg en 5 min cada 6 h o PRN es una medicación alternativa principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva
3. Presión arterial sistólica de 185 a 220 mmHg o presión arterial diastólica de 105 a 120 mmHg: no debe administrarse un antihipertensivo en ausencia de insuficiencia ventricular izquierda, disección de aorta e isquemia aguda del miocardio

Manejo de la glucosa (hiperglucemia)

La hiperglucemia es común en pacientes hospitalizados, reportándose hasta en 38% de ellos, y se ha considerado en muchos de los casos asociada a estrés. La hiperglucemia se ha relacionado con una peor evolución en casos de infarto del miocardio, EVC y revascularización coronaria, entre otras condiciones. El pronóstico de los pacientes con EVC que desarrollan hiperglucemia es peor que en las personas que no la desarrollan.

Los efectos dañinos de la hiperglucemia se asocian con la acidosis producida por la glucólisis anaeróbica y la producción de radicales libres. Recientemente se demostró que la presencia de hiperglucemia (glucosa > 200 mg/dL) durante las primeras 24 h se asocia con infartos más extensos. No se sabe a qué nivel de glucosa debe iniciarse el tratamiento y, aunque se ha propuesto que dicho nivel debe ser superior a 200 mg/dL, no hay una estrategia acerca del esquema a utilizar.

Manejo de la hipertermia

La fiebre en presencia de isquemia cerebral aguda se asocia con un peor pronóstico, quizá por el aumento en las demandas metabólicas, la liberación de neurotransmisores y la mayor producción de radicales libres. El origen de la fiebre debe conocerse, puesto que puede ser importante desde el punto de vista etiológico (p. ej., endocarditis bacteriana) o de complicaciones (neumonía). El control temprano de la temperatura podría mejorar el pronóstico de estos pacientes. A la fecha no se ha demostrado en ensayos clínicos que lograr la normotermia mejore la evolución neurológica de los pacientes.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Las complicaciones neurológicas más importantes son edema cerebral, aumento de la presión intracraneal (PIC), crisis convulsivas y la transformación hemorrágica del infarto con formación de hematoma o sin ella.

Edema cerebral

El edema cerebral o el incremento de la PIC pueden producir hernia cerebral interna con compresión del tallo cerebral. La mortalidad observada por esta causa durante la primera semana es más común. El edema cerebral al principio es de tipo citotóxico (de 1 a 3 días), posteriormente es de tipo vasogénico (a partir del

tercer día) y el pico máximo se presenta entre el tercero y el quinto días. Por lo general no es problema durante el primer día del evento, excepto en infartos del cerebelo, donde se puede obstruir el paso del líquido cefalorraquídeo (LCR) por compresión del cuarto ventrículo.

Los pacientes con edema cerebral y aumento de la PIC que sufren deterioro neurológico deben tratarse con hiperventilación, diuréticos osmóticos, drenaje del LCR o cirugía. Los esteroides en diferentes dosis, incluso en grandes dosis, se han utilizado en varios ensayos clínicos, pero no se ha observado mejoría; por el contrario, las infecciones han sido comúnmente detectadas en pacientes con infarto cerebral tratados con esteroides, por lo que puede asegurarse que están contraindicados.

La hiperventilación es una medida que actúa rápidamente en el control de la presión intracraneal, pues la reducción del $p\text{CO}_2$ de 5 a 10 mmHg disminuye la PIC entre 25 y 30%. Esta medida debe ser consecutiva de otra que mantenga el control del edema o de la PIC, ya que la hiperventilación puede ocasionar vasoconstricción y agravar la isquemia. Se recomienda no utilizarla durante más de 48 h, aunque puede utilizarse en forma discontinua. El manitol o la furosemida se recomiendan muchas veces en el manejo del edema cerebral secundario a infarto cerebral. No obstante, no existen estudios que apoyen su uso en esta condición.

La dosis sugerida de furosemida es de 40 mg en bolo y la de manitol de 0.25 a 0.5 mg/kg IV en un periodo de 20 min, y puede repetirse cada 6 h. El uso del glicerol y de los barbitúricos aún no ha definido su utilidad en el aumento de la PIC posterior a un infarto cerebral. La cirugía de derivación ventriculoperitoneal, o hemicraniectomía con descompresión temporal, ha sido utilizada para disminuir la PIC y prevenir hernia cerebral interna en infartos hemisféricos masivos. Recientemente se publicó un análisis combinado de tres estudios de infarto cerebral masivo de la cerebral media donde se demuestra el beneficio de la hemicraniectomía en pacientes tratados en las primeras 30 h de evolución. La cirugía se recomienda en la evacuación de un infarto cerebeloso > 3 cm de diámetro mayor.

Hipertensión endocraneal

La teoría de Monroe–Kellie dice que, aunque las relaciones del volumen intracraneal pueden variar, el volumen total es constante.

El volumen intracraneal está determinado por la suma de volúmenes de tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo y sangre. El volumen del parénquima cerebral es de aproximadamente 90% y la sangre y el LCR contribuyen, cada uno, con 5% del total del volumen intracraneal, el cual es constante debido a que el cráneo es rígido. La introducción de un volumen adicional (masa, hematoma o edema cerebral) debe ser compensada por cambios en los compartimientos de sangre o LCR

para que el volumen intracraneal permanezca constante. La falla en la compensación produce lo que se conoce como hipertensión endocraneal.

Hay varios mecanismos compensadores que mantienen la PIC dentro de los límites normales. El mecanismo más importante es el desplazamiento de LCR desde los ventrículos o el espacio subaracnoideo hacia el compartimiento espinal tecal, el cual es relativamente pequeño. El segundo mecanismo compensatorio es la reducción del volumen sanguíneo intracraneal, que se realiza por medio del colapso de venas y senos duros, y por cambios en el diámetro de los vasos. Dichos cambios en el calibre de los vasos pueden resultar en un amplio rango de volumen sanguíneo intravascular (de 17 a 70 mL). El regulador de diámetro de los vasos sanguíneos más importante es la tensión de bióxido de carbono en la sangre arterial. Por lo tanto, el principal mecanismo que compensa el aumento de la PIC es el movimiento del LCR hacia el espacio subaracnoideo espinal y la remoción de sangre desde el lecho cerebrovascular. El volumen de LCR puede disminuir por aumento de la absorción de LCR. Si los límites de estos mecanismos compensatorios se exceden, la PIC empieza a aumentar, así como los electrolitos, la glucosa, el nitrógeno de la urea, la creatinina y las pruebas de funcionamiento hepático. La punción lumbar y el electroencefalograma sólo se efectúan en situaciones especiales (sospecha de hemorragia subaracnoidea o presencia de crisis convulsivas). La angiografía cerebral y el Doppler carotídeo o transcraneal se determinan en situaciones específicas.

MANEJO DEL EDEMA CEREBRAL Y DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

El manejo de la hipertensión intracraneal (HIC) incluye medidas generales y formas específicas de tratamiento.

Medidas generales

Todos los pacientes deben ser oxigenados adecuadamente y mantener una tensión arterial media en rangos normales. La ventilación mecánica puede estar indicada en pacientes con intercambio gaseoso marginal e incapacidad para mantener permeable la vía aérea. Afortunadamente, el tipo de ventilación mecánica no influye significativamente en la PIC. Los niveles elevados de presión espiratoria positiva (PEEP) pueden no influir marcadamente en el retorno venoso. Sin embargo, la PEEP puede interferir con la tensión arterial sistémica por inducción de vasodilatación arteriolar. La fiebre debe ser tratada agresivamente con medidas

físicas. La posición de la cabeza debe ser neutral para evitar que la compresión de las venas yugulares reduzca el retorno venoso y mantenerla elevada a 30°. La aspiración bronquial puede producir un incremento de la PIC, por lo que puede administrarse un bolo de xilocaína (1 mg/kg) intravenoso previo a realizarla.

En los pacientes con HIC se prefiere mantener la euvolemia. La restricción de líquidos no es una forma de tratamiento recomendada. La deshidratación asociada con restricción de líquidos causa hipotensión y hemoconcentración con aumento de la viscosidad sanguínea y puede, por lo tanto, tener un efecto deletéreo.

Hiperventilación

La hiperventilación aguda causa una reducción de la PIC mediante vasoconstricción cerebral, la cual reduce el flujo sanguíneo cerebral. La vasoconstricción es mediada por un cambio en el pH del LCR. El flujo sanguíneo cerebral disminuye cerca de 40% unos 30 min después de reducir la pCO₂ entre 15 y 20 mmHg. Después de varias horas se observa un aumento en el flujo sanguíneo cerebral de aproximadamente 90% del valor basal, con un potencial incremento del flujo sanguíneo cerebral.

Una preocupación actual consiste en saber si la hiperventilación es potencialmente peligrosa. Se sabe que la hiperventilación agresiva puede causar que el flujo sanguíneo cerebral se aproxime a niveles de penumbra. En resumen, la hiperventilación permanece como un método casi ideal para reducir la HIC, pero **no** se recomienda su uso profiláctico ni prolongado. La hiperventilación puede ser introducida siempre que se necesite, más que usarla de manera prolongada.

Diuréticos osmóticos

El principio básico de la osmoterapia consiste en disminuir la cantidad de agua cerebral. Para que los agentes osmóticos trabajen es necesario que existan un gradiente osmótico y una barrera hematoencefálica intacta. Los agentes diuréticos disponibles para el tratamiento de la HIC son el manitol, la solución salina hipertónica, la albúmina, el glicerol, la urea y la furosemida.

Los mecanismos de acción del manitol han sido tradicionalmente atribuidos al movimiento del agua cerebral hacia el espacio vascular. Otros mecanismos de acción son el aumento del flujo sanguíneo cerebral por hipervolemia transitoria con hemodilución resultante y la disminución de la viscosidad sanguínea. Sin embargo, el volumen sanguíneo cerebral es reducido por un mecanismo compensatorio de vasoconstricción refleja de las arteriolas cerebrales.

Es posible que el manitol incremente la absorción de LCR, por lo que la solución a 20% debe administrarse en una dosis inicial de 1 g/kg, que debe ser reparti-

Cuadro 2-2. Tratamiento de la hipertensión intracraneal

Modo	Inicio	Monitoreo
Catéter ventricular	<ul style="list-style-type: none"> Colocación de catéter ventricular derecho 	<ul style="list-style-type: none"> Presión de LCR, cambio en la forma de la onda
Hiperventilación	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la frecuencia respiratoria a 20 respiraciones por minuto 	<ul style="list-style-type: none"> Calibración diaria del nivel del meato auditivo
Diuresis osmótica Barbitúricos	<ul style="list-style-type: none"> Manitol 20%, 1 g/kg Solución salina hipertónica 3%, 50 mL (bolo) Pentobarbital 10 mg/kg en 30 min Considerar la administración de dopamina 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar vancomicina profiláctica y citoquímico y cultivo de LCR diario pCO₂, 25 a 30 mmHg Radiografía del tórax todos los días, por posible neumotórax

da en varias aplicaciones para mantenimiento (de 0.25 a 0.50 g/kg). La reducción de la PIC con la administración de manitol debe ser aparente después de 15 min.

La falla en la respuesta a la administración de manitol constituye un signo de mal pronóstico. La meta debe consistir en llevar la osmolaridad sérica a valores de 310 a 320 mOsm/L. Un aumento a osmolaridad sérica mayor de 325 mOsm/L llevará finalmente a insuficiencia renal por deshidratación. La osmolaridad sérica puede calcularse con la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad} = 2 \text{ Na} + \text{glucosa}/18 + \text{nitrógeno ureico}/2.8$$

El efecto reductor de la presión intracraneal del manitol disminuye con el tiempo y se vuelve ineficaz. Si no hay respuesta al tratamiento con manitol en dosis de 2 g/kg sin evidencia tomográfica de masa intracraneal, debe emplearse otro tratamiento. La combinación de manitol con furosemida aumenta el riesgo de hipotensión arterial y deshidratación.

Algunos autores, especialmente de la *Cleveland Clinic*, han expresado su preocupación por la posibilidad de incrementar el edema cerebral con el uso de manitol, según una reversión del gradiente de líquidos; sin embargo, este hecho es controversial. En el cuadro 2-2 se resumen las medidas útiles en el control de la hipertensión intracraneal.

MEDIDAS GENERALES DE MANEJO SUBAGUDO Y CRÓNICO

Incluyen movilización temprana, que es casi siempre después de 24 h de reposo absoluto. La movilización previene la presencia de complicaciones como trombo-

sis venosa en los miembros inferiores, embolismo pulmonar, úlceras de decúbito, neumonía, parálisis por presión y contracturas por inmovilización. Los cambios frecuentes de posición y el uso de un colchón neumático son útiles para evitar las úlceras de presión. El inicio temprano de fisioterapia, incluso dentro de las primeras 24 h, debe incluir ejercicios pasivos de flexión y extensión de los miembros paralizados. La nutrición de los pacientes con infarto cerebral habitualmente se pasa por alto; no obstante, estos pacientes se encuentran en riesgo de desnutrición tanto en su manejo hospitalario como en el control crónico. La presencia de desnutrición se asocia con un incremento de la morbilidad y mortalidad. Inicialmente los pacientes con infarto cerebral no deben recibir líquidos o dieta oral, sino tan pronto como el estado de conciencia lo sugiera o bien al evaluar el reflejo de náusea, el reflejo de tos y el reflejo de deglución, o al practicar una videofluoroscopia con trago de bario para determinar con mayor precisión el reflejo de deglución. Cuando se considere necesario, deberá aplicarse sonda nasogástrica o nasoyeyunal para una alimentación temprana e incluso para la aplicación de medicamentos. La neumonía es una causa frecuente de muerte en la fase aguda del infarto cerebral y ocurre con más frecuencia en los pacientes con ausencia de reflejo de tos o inmóviles. El embolismo pulmonar representa 10% de las muertes que ocurren tempranamente después del inicio del evento y casi siempre es secundario a la trombosis de venas de miembros inferiores.

La heparina o los heparinoides por vía subcutánea previenen la trombosis. Recientemente el estudio PREVAIL³⁰ ha demostrado el beneficio de enoxaparina en la prevención de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. Las infecciones de las vías urinarias son frecuentes y 5% de ellas pueden condicionar septicemia, debido al uso frecuente de sonda de Foley para el manejo de líquidos y de la incontinencia urinaria. La acidificación de la orina y el uso del cateterismo intermitente evitan la necesidad del uso de profilaxis de antibióticos. Finalmente, es necesario mencionar que entre las medidas generales es importante aspirar con frecuencia las secreciones orotraqueales, igual que usar el oxímetro para determinar con rapidez la posibilidad de desaturación.

Nutrición

En general, el paciente con EVC aumenta sus requerimientos calóricos a cerca de 0.5 kcal/kg de peso al día y pronto cae en balance nitrogenado negativo si no se le da suficiente alimentación. Existen evidencias claras que demuestran la correlación entre la hipoalbuminemia y la mala evolución de los pacientes con infarto cerebral. La afección del estado de conciencia, los vómitos y los trastornos de deglución son casi siempre los principales problemas para alimentar a un paciente, con el uso de la vía oral desde el principio. En caso de infarto o de hemo-

rragia, donde se prevé una evolución grave, puede ser razonable suspender la VO durante las siguientes 24 h mientras se toman o se contraindican las medidas quirúrgicas, pero una vez que sea posible deberá iniciarse la VO. No es adecuado iniciar con líquidos claros, debido a la facilidad con la que el paciente puede sufrir broncoaspiración. Debe intentarse la alimentación con papillas o a través de sonda, la cual ofrece varias alternativas.

Sonda nasogástrica

Se usa para dieta licuada, aunque resulta muy traumática por su grosor y consistencia, y se complica con reflujo, erosión esofágica o gástrica, e infección de senos paranasales; la dieta licuada está sujeta a muchos errores en el cálculo de su contenido. Esta sonda es útil para succión en el momento agudo y para evitar la sorpresa de vómito y broncoaspiración en un paciente de recién ingreso.

Sonda nasoyeyunal delgada

Es mejor tolerada y tiene consistencia suave. Aunque puede ser gástrica, en general se introduce hasta el yeyuno. Puede obstruirse con facilidad, pero si se mantiene funcionando resulta ser una vía excelente para mantener una alimentación semicontinua con dieta elemental. El paciente puede presentar diarrea con una frecuencia relativamente elevada.

Alimentación parenteral parcial y total

La mayoría de las veces permite un cálculo exacto de los componentes de la dieta, pero las complicaciones son más frecuentes y pueden ser muy serias cuanto más osmolaridad se tenga. En el evento cerebrovascular agudo es poco frecuente requerir nutrición parenteral; sin embargo, cuando se usa, casi siempre se debe a la comorbilidad.

Las principales complicaciones de la nutrición enteral se muestran en el cuadro 2-3.

Es importante la evaluación del riesgo de aspiración, que incluye la detección temprana de mecanismos de deglución anormales (cuadro 2-4). Los pacientes con alta probabilidad de dificultades de deglución deben ser evaluados por medio de videofluoroscopia. La incidencia de aspiración tiende a ser mayor en los pacientes con lesiones isquémicas del hemisferio no dominante, lo cual se explica por un ineficaz aclaramiento de la garganta, quizá debido a negación asociada y respuesta laríngea prolongada (tiempo entre la excursión del hioides y el regreso en reposo). Los pacientes con afonía están en un riesgo especialmente alto de sufrir aspiración.

Cuadro 2–3. Complicaciones de la alimentación enteral

Metabólicas	Intestinales	Mecánicas
<ul style="list-style-type: none"> • Anormalidades de la función hepática • Deshidratación • Hiperglucemia • Deficiencia nutricional 	<ul style="list-style-type: none"> • Aspiración de contenido estomacal • Estreñimiento • Diarrea • Vómito 	<ul style="list-style-type: none"> • Colocación inadecuada • Acodamiento de la sonda • Ulceración de la mucosa nasal • Otitis media • Faringitis • Neumotórax • Esofagitis por reflujo

Indicaciones para gastrostomía

Las indicaciones para la colocación quirúrgica de una sonda de gastrostomía en los pacientes neurológicos aún no están del todo definidas. Las ventajas de la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) son mayores en los pacientes que no pueden tolerar sondas nasogástricas, porque se extuban con frecuencia.

La colocación de gastrostomía mediante guía endoscópica debe considerarse cuando la disfagia persiste entre dos y tres semanas. La colocación de la GEP no debe considerarse en pacientes con alto riesgo de muerte o severamente incapacitados. Un estudio reciente indicó que el uso temprano de GEP redujo la frecuencia de complicaciones, como neumonía por aspiración, y la mortalidad.

Infecciones

La neumonía por aspiración asociada con alteración en el estado de conciencia es una de las principales causas de mortalidad en el paciente con EVC. La mayoría de las veces la aspiración es subclínica. En muchos pacientes no se detecta nin-

Cuadro 2–4. Características sugestivas de mecanismos de deglución anormal

<ul style="list-style-type: none"> • Elevación laríngea anormal • “Aclaramiento” anormal de la garganta • Reflejo nauseoso anormal • Sensación faríngea anormal • Fuerza y movimientos rápidos motores orales anormales • Claridad vocal anormal • Retardo en la deglución • Dificultad en el paso de agua
--

Cuadro 2–5. Causas de fiebre en padecimientos neurológicos agudos

Neumonía nosocomial

- Infiltrado pulmonar
- Oxigenación marginal

Sepsis

- Catéteres vasculares o urinarios
- Alcalosis respiratoria (sepsis temprana)

Infección urinaria

- Cateterización reciente difícil

Infección de úlcera de decúbito; reabsorción de sangre

- Hemorragia subaracnoidea
- TCE
- Hematomas musculares traumáticos

Tromboembolismo

- Taquicardia persistente

Sinusitis

- Intubación nasal

Contaminación con propofol

- Pobre técnica de asepsia durante la preparación
 - Infección posoperatoria
 - *Staphylococcus aureus* en hemocultivos
-

gún síntoma ni hipoxemia cuando en la radiografía del tórax son aparentes los infiltrados. Las características radiológicas son vitales en la evaluación de estos pacientes, donde el hallazgo más característico consiste en infiltrados en el lóbulo inferior derecho, atelectasias y broncograma aéreo. Los infiltrados pueden ser bilaterales y difusos. El tratamiento conservador es suficiente en muchos pacientes; sin embargo, la presencia de fiebre puede indicar neumonitis por aspiración y deberá iniciarse la administración antibiótica después de tomar muestras para el cultivo del patógeno productor del cuadro.

Las principales causas de fiebre en padecimientos neurológicos agudos se muestran en el cuadro 2–5.

Inmovilidad

El paciente dentro de la unidad de cuidados intensivos se encuentra básicamente inmóvil. Existen reportes de fenómenos trombóticos venosos en los miembros inferiores, aun en situaciones aparentemente inocuas, como un viaje prolongado en avión. Aunque hay unidades en las que se realiza de rutina el Doppler venoso de miembros inferiores en forma secuencial, esta práctica no ha sido suficientemente sustentada desde el punto de vista costo–beneficio. No obstante, es indis-

pensable pensar siempre en la posibilidad de una tromboflebitis y utilizar activamente medios para prevenirla, como la fisioterapia activa y pasiva, el vendaje o las medias antiembólicas, los sistemas neumáticos de compresión externa intermitente y, en caso de estar indicados, los heparinoides.

REFERENCIAS

1. **Goldstein LB, Samsa GP:** Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale: extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997;28:307–310.
2. **Vingerhoets F, Bogousslavsky J, Regli F, van Melle G:** Atrial fibrillation after acute stroke. *Stroke* 1993;24:26–30.
3. **Kidwell CS, Villablanca JP, Saver JL:** Advances in neuroimaging of acute stroke. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:126–135.
4. **Adams HP Jr, Brott TG, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta J et al.:** Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1996;94:1167–1174.
5. **Von Kummer R, Nolte PN, Schnittger H, Halpern EF, Ay H et al.:** Detectability of cerebral hemisphere ischaemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology* 1996;38:31–33.
6. **Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E et al.:** Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017–1025.
7. **Hacke W, Krieger D, Hirschberg M:** General principles in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1991;1(Suppl 1):93–99.
8. **Grotta J, Pasteur W, Khwaja G, Hamel T, Fisher M et al.:** Elective intubation for neurologic deterioration after stroke. *Neurology* 1995;45:640–644.
9. **Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M:** Timing for fever-related brain damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:2455–2460.
10. **Oppenheimer SM, Hachinski VC:** The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin* 1992;10:167–176.
11. **Aslanyan S, Weir CJ, Lees KR:** GAIN International Steering Committee and Investigators. Elevated pulse pressure during the acute period of ischemic stroke is associated with poor stroke outcome. *Stroke* 2004;35:e153–e155.
12. **Aslanyan S, Fazekas F, Weir CJ, Horner S, Lees KR:** GAIN International Steering Committee and Investigators. Effect of blood pressure during the acute period of ischemic stroke on stroke outcome: a tertiary analysis of the GAIN International Trial. *Stroke* 2003;34:2420–2425.
13. **Johnston KC, Mayer SA:** Blood pressure reduction in ischemic stroke: a two-edged sword? *Neurology* 2003;61:1030–1031.
14. **Powers WJ:** Acute hypertension after stroke: the scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993;43(Pt 1):461–467.
15. **Oliveira FJ, Silva SC, Trabuco CC, Pedreira BB, Sousa EU:** Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology* 2003;61:1047–1051.
16. **Grossman E, Ironi AN, Messerli FH:** Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. *Drug Saf* 1998;19:99–122.

17. **Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A et al.**: Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67–71.
18. **Lindsberg PJ, Roine RO**: Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004;35:363–364.
19. **Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM et al.**: Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003;34:2208–2214.
20. **Levetan CS**: Effect of hyperglycemia on stroke outcomes. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl 2):34–39.
21. **Van der Worp HB, Kappelle LJ**: Complications of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:124–132.
22. **Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, MacDonald J, Jones L et al.**: Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000;31:1223–1229.
23. **Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, Jeon MY, Kim JS**: Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. *Acta Neurol Scand* 1998;98:187–192.
24. **Roychoudhury C, Jacobs BS, Baker PL, Schultz D, Mehta RH et al.**: Acute ischemic stroke in hospitalized Medicare patients: evaluation and treatment. *Stroke* 2004;35:e22–e23.
25. **Counsell C, Sandercock P**: Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000119.
26. **Manno EM, Adams RE, Derdeyn CP, Powers WJ, Dinger MN**: The effects of mannitol on cerebral edema after large hemispheric cerebral infarct. *Neurology* 1999;52:583–587.
27. **Schwab S, Aschoff A, Spranger M, Albert F, Hacke W**: The value of intracranial pressure monitoring in acute hemispheric stroke. *Neurology* 1996;47:393–398.
28. **Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, Shapiro HM**: Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169–172.
29. **Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, Vicaut E, George B et al. for the DECIMAL, DESTINY, and HAMLET Investigators**: Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Neurol* 2007;6:315–322.
30. **Sherman DG, Albers GW, Bladin C, Fieschi C, Gabbai AA et al.**: The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke (PREVAIL Study). *Lancet* 2007;369:1347–1355.

Neuroprotección en isquemia cerebral aguda

La neuroprotección en isquemia cerebral se refiere a las estrategias que, aplicadas solas o en combinación, antagonizan los eventos deletéreos bioquímicos y moleculares que se inician con la ausencia de flujo sanguíneo cerebral, y que llevan finalmente al daño cerebral irreversible. En los últimos años, el campo de la neuroprotección ha sido uno de los más activos en la investigación en neurociencias, con cerca de 1 000 ensayos básicos y 400 ensayos clínicos publicados en los últimos seis años.¹⁻³ Dichos estudios son el resultado de tres décadas de trabajo en investigación y han tratado de definir los múltiples mediadores y mecanismos del daño isquémico cerebral. Aunque muchos de los fármacos han fracasado cuando se estudian en seres humanos, la investigación continúa y se espera que en los siguientes años se cuente con potentes neuroprotectores que reduzcan la zona de isquemia cerebral y mejoren la morbilidad de los pacientes con infarto cerebral.

Conviene recordar que en condiciones normales el flujo sanguíneo cerebral (FSC) es de 55 mL/100 g/min y asegura una liberación continua de oxígeno y glucosa que sirven como sustratos para mantener los potenciales de membrana celular y la síntesis y liberación de neurotransmisores. Cuando el FSC disminuye de 10 a 15 mL/100 g/min el daño cerebral es irreversible en una hora o menos, mientras que en las regiones que rodean a esta zona la reducción de flujo es menor (de 15 a 35 mL/100 g/min) y la evolución a estado irreversible es menos rápida y puede tomar varias horas. Esta área, denominada de “penumbra isquémica”, se define como una zona con disminución del FSC de 50 mL/g/min a menos de 20 mL/g/min, donde la preservación del metabolismo energético y de la integridad neuronal la hacen potencialmente reversible de la isquemia.^{4,5}

En este capítulo se revisan los principales ensayos clínicos y las principales estrategias terapéuticas en neuroprotección, y se hace énfasis en las estrategias farmacológicas, aunque debe recordarse que las medidas generales, como el control adecuado de la presión arterial, de la glucosa y de la temperatura corporal, son también consideradas medidas de neuroprotección no farmacológica que deben ensayarse en todos los casos.

NEUROPROTECCIÓN: PASADO Y PRESENTE

Aunque las primeras publicaciones sobre el tema se remontan a la década de 1980, hubo un resurgimiento importante en los últimos 10 años. La definición operacional de neuroprotección excluye las estrategias terapéuticas que se dirigen principalmente a los vasos cerebrales y que tienen como objetivo principal restaurar la circulación cerebral. En esta categoría se incluyen los trombolíticos, los antitrombóticos y los antiplaquetarios. Todos estos medicamentos protegen el cerebro por vía hemodinámica más que por vía metabólica. Por el contrario, los neuroprotectores actúan bloqueando los eventos bioquímicos o metabólicos que se suceden después de la oclusión arterial cerebral. La neuroprotección puede llevarse a cabo mediante diferentes estrategias que facilitan o bloquean específicamente alguna parte de la cascada isquémica; quizá una de las principales debilidades de los neuroprotectores que se han estudiado a la fecha es que actúan a un solo nivel. Se sabe que el neuroprotector ideal debe preservar viables las células cerebrales, mejorar la mortalidad y el pronóstico neurológico con mínimos efectos adversos, y ser de fácil aplicación. A todo esto quizá habría que añadirle que sería ideal que actuara en diferentes puntos de la cascada isquémica, lo cual aseguraría un efecto más potente. Existen varios factores a los que se les han atribuido los resultados consistentemente negativos de los ensayos clínicos y algunos de ellos, de índole metodológica, han sido ampliamente discutidos en revisiones recientes del tema, aunque por motivos de espacio no serán discutidos en este capítulo. Basta mencionar que la condición de los pacientes con infarto cerebral ha complicado también los resultados de estos estudios, ya que la mayor parte de ellos tienen algún grado de enfermedad vascular preexistente que afecta el potencial de rehabilitación y este tipo de pacientes reciben diferentes tratamientos que pueden tener un impacto negativo en la plasticidad cerebral.

A continuación se revisa la información más reciente o relevante relacionada con cada uno de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha.

Hipotermia

La hipotermia es una de las primeras medidas utilizadas como terapia de neuroprotección; sin embargo, la dificultad para su aplicación efectiva motivó que se

abandonara paulatinamente. Además de disminuir los requerimientos metabólicos cerebrales, retrasa la depleción de fosfatos de alta energía, inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios y de ácidos grasos libres, inhibe las enzimas y proteínas de choque térmico y preserva la barrera hematoencefálica y las membranas celulares.^{6,7} La hipotermia inducida continúa siendo objeto de estudio. En la actualidad la hipotermia moderada representa una de las estrategias de neuroprotección más sólidas disponibles. La información de diferentes estudios realizados en los últimos 20 años proporciona pruebas incontrovertibles de que la hipotermia moderada brinda un efecto neuroprotector potente en modelos de isquemia focal y global, inhibiendo los mecanismos deletéreos metabólicos y bioquímicos. Se han planeado múltiples estudios, algunos de los cuales se encuentran en curso. La información publicada recientemente reporta un beneficio importante en pacientes con paro cardíaco y daño cerebral.⁸ Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia suficiente que apoye su uso rutinario como medida de protección cerebral en pacientes con infarto cerebral agudo. Existe, en cambio, cada vez mayor evidencia del efecto deletéreo de la hipertermia en la evolución de los pacientes con infarto cerebral, por lo que una buena medida de protección continúa siendo el mantenimiento eutérmico de todo paciente con infarto cerebral en evolución.

Antagonistas de los canales de calcio dependientes de voltaje

El aumento de los niveles intracitoplasmáticos de calcio (Ca) durante la isquemia cerebral tiene lugar a través de diferentes mecanismos:⁹

- a. Como consecuencia de la alteración de la membrana celular.
- b. Mediante los canales dependientes de voltaje que se activan en respuesta a la despolarización ocasionada por la pérdida del gradiente de potasio (K).
- c. Como consecuencia de los canales dependientes de receptor, que inducen la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, la glicina y la serotonina.

En condiciones normales la concentración intracelular de Ca es baja, mientras que la concentración extracelular es elevada.

Los antagonistas de los canales de Ca pueden reducir el daño isquémico al bloquear la entrada de Ca en la célula o indirectamente al disminuir la liberación de glutamato o el revertir la vasoconstricción. Las dihidropiridinas son los fármacos más estudiados, principalmente la nimodipina, un fármaco cerebrosselectivo en teoría que ha demostrado ser de utilidad en la prevención y el tratamiento del vasoespasma cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea.

Antagonistas de los receptores N–metil–D–aspartato

El complejo del receptor N–metil–D–aspartato (NMDA) media el flujo iónico del sodio y del calcio. El daño cerebral isquémico lleva a una liberación excesiva de aminoácidos excitatorios, especialmente de glutamato de las neuronas presinápticas. Los receptores NMDA se encuentran estrechamente relacionados con canales iónicos que provocan la entrada de Ca y sodio (Na) en la célula y que en condiciones normales son bloqueados por magnesio (Mg).³

Los estudios preclínicos con la mayoría de estos fármacos han mostrado buenos resultados en términos de reducción del área de isquemia. Sin embargo, y por desgracia, su utilidad no ha podido reproducirse en estudios clínicos, donde no sólo no se ha demostrado su utilidad, sino que además se han asociado con múltiples y potenciales efectos adversos, especialmente cardiovasculares, que incluyen inestabilidad de la presión arterial, y neuropsiquiátricos, como confusión, agitación y alucinaciones, que en conjunto han motivado el abandono de los estudios clínicos.

El lubeluzol, un derivado del benzotiazol, ha mostrado que a nivel experimental es capaz de preservar la función neuronal y reducir el volumen cerebral infartado; altera la cascada isquémica al inhibir la liberación presináptica de glutamato y la neurotoxicidad causada por óxido nítrico, y normaliza la excitabilidad neuronal en la región periinfarto. Los ensayos clínicos en los que se ha evaluado este fármaco han mostrado resultados inconsistentes en términos de recuperación funcional, aunque debe mencionarse que es quizá el único de una amplia lista de esta clase de medicamentos que ha mostrado resultados positivos, aunque modestos y contradictorios, en los diferentes estudios reportados.^{12,13}

Otro receptor activado por glutamato es el α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-ácido priopino isoxazol (AMPA), que se induce inicialmente por los canales de sodio y por la acumulación de calcio en el tejido celular isquémico. Los antagonistas del AMPA parecen ser más tóxicos que los antagonistas NMDA, aunque en la actualidad varios nuevos antagonistas AMPA se encuentran en desarrollo.

Agonistas gabaérgicos

El ácido γ -aminobutírico (GABA) es un importante neurotransmisor inhibitorio que reduce las acciones de los neurotransmisores excitatorios, principalmente glutamato y glicina. El reforzamiento de la actividad del GABA puede bloquear aparentemente la despolarización de las regiones afectadas por la isquemia e inhibir el daño irreversible. De este grupo de fármacos el clometiazol ha sido el más sometido a evaluaciones. Los estudios experimentales preclínicos mostraron efectos protectores potentes con clometiazol, sobre todo cuando se administró

con rapidez después de la isquemia; sin embargo, los ensayos clínicos se diseñaron para incluir pacientes hasta con 12 h de evolución, por lo que no sorprendió que los resultados finales fueran negativos.¹⁴⁻¹⁶

El diazepam también tiene efecto gabaérgico y fue estudiado en un ensayo clínico con 880 pacientes en las primeras 12 h de evolución de un infarto cerebral. Los resultados finales, medidos por la escala modificada de Rankin, no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

Magnesio

El magnesio ha emergido como un potente e importante neuroprotector, debido a que es seguro, poco costoso y tiene la capacidad de actuar en diferentes niveles de la cascada isquémica; es un antagonista endógeno del Ca, bloqueador del receptor de NMDA, inhibidor de la liberación de neurotransmisores excitatorios, bloqueador de los canales de Ca y relajante del músculo liso. Los estudios en modelos animales y los hallazgos de estudios piloto indicaron un beneficio potencial en seres humanos cuando se utilizó como neuroprotector después del evento de isquemia cerebral. Posteriormente, el estudio IMAGES (*Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke Trial*) tuvo el objetivo de probar si la administración de sulfato de magnesio (MgSO₄) intravenoso, administrado en las primeras 12 h de evolución de un infarto cerebral, reducía la mortalidad y la incapacidad a los 90 días. El estudio incluyó un total de 2 589 pacientes. Como en otros ensayos clínicos con diferentes neuroprotectores, en el estudio IMAGES la mediana de tiempo de inicio de tratamiento fue de siete horas y sólo en 3% de los casos el tratamiento se inició durante las primeras tres horas de evolución. De ahí que no sorprendiera que el pronóstico primario de funcionalidad no fue mejor en el grupo de pacientes que recibieron Mg. Cuando se analizaron los diferentes subgrupos de infarto cerebral se encontró un beneficio significativo del Mg en los infartos no corticales ($p = 0.011$), por lo que la interpretación de los resultados indicó que el Mg administrado en las primeras 12 h de evolución de un infarto cerebral no reduce la mortalidad ni la incapacidad, aunque puede ser benéfico en los infartos lacunares.¹⁸

Debido a la ventana terapéutica que se utilizó, el número de pacientes incluidos en el estudio que recibieron simultáneamente rtPA fue muy reducido. Este aspecto se considera de suma importancia, debido a que se asume que al remover la obstrucción vascular se mejora el acceso de los fármacos con potencial neuroprotector y su capacidad de producir una interacción positiva. Asimismo, se da por hecho que la rápida administración de cualquier neuroprotector debe asociarse con reducción de la mortalidad y mejoría de la morbilidad. Gracias a lo anterior se diseñó un estudio piloto abierto, cuya principal innovación consistió en la rápida administración de MgSO₄ después de identificar un infarto cerebral, por lo que

los paramédicos lo indicaron antes de que el paciente llegara al hospital. El estudio incluyó a 20 pacientes, de los cuales alrededor de 70% recibieron MgSO_4 dentro de las primeras dos horas de evolución y aproximadamente 60% evolucionaron con buen pronóstico (Rankin 0–2).¹⁹ Hoy en día se lleva a cabo un estudio clínico con un mayor número de pacientes, cuyos resultados estarán disponibles en algunos años. Por ahora sólo queda claro que se requiere la identificación temprana de los eventos cerebrovasculares e iniciar el tratamiento lo más pronto posible.

Barredores de radicales libres, antioxidantes y antileucocitos

La intervención en la cascada isquémica a través de antioxidantes y antileucocitos parece ser de especial ayuda después de la reperfusión. En los modelos animales ambas modalidades terapéuticas han reducido consistentemente el área infartada en modelos de isquemia focal temporal. De este grupo de fármacos se ha estudiado el mesilato de tirilazad, que finalmente resultó negativo.

El antioxidante NXY-059 (cerovive) merece una mención especial, ya que demostró que brinda protección en modelos animales de isquemia cerebral y de trauma. El fármaco fue estudiado en dos estudios similares. Uno fue el SAINT I,²⁰ que incluyó más de 1 700 pacientes y mostró una discreta reducción, la cual fue estadísticamente significativa al compararse con el placebo en el pronóstico primario de discapacidad ($p = 0.038$); esta significancia sólo ocurrió en la escala modificada de Rankin, pero no en otras escalas neurológicas funcionales. La mejoría fue mayor en los casos donde la administración de cerovive se relacionó con rtPA.

El segundo estudio, denominado SAINT II, se realizó con la misma metodología, pero en diferentes países y, por lo tanto, en diferentes poblaciones. Incluyó también más de 1 000 pacientes en las primeras seis horas de evolución y, en contraste con el SAINT I, sus resultados fueron completamente negativos. Este fármaco también fue estudiado como neuroprotector en hemorragia cerebral en un estudio denominado CHANT, que también fue completamente negativo.

La última información que se tiene del cerovive es que su investigación fue abandonada, debido a los resultados negativos de los últimos ensayos clínicos.

Síntesis de fosfatidilcolina

La citicolina, un precursor esencial de la síntesis de fosfatidilcolina, ha mostrado potentes efectos antioxidantes. Durante la cascada isquémica, la fosfatidilcolina se fragmenta en ácidos grasos libres que son utilizados en la generación de radica-

les libres y potencian el daño cerebral isquémico. La administración exógena de citicolina en modelos animales disminuye la síntesis de fosfatidilcolina y de los niveles de ácidos grasos libres, con mejoría de los signos neurológicos, disminución del daño neurológico clínico y mejoría en la sobrevivencia neuronal.²² Algunos autores indican que más que un agente con efecto neuroprotector, la citicolina debe considerarse como un fármaco “restaurador” o “recuperador”, aunque resulta difícil entender esta definición. Si se administra por vía oral, la citicolina es hidrolizada a citidina y colina, la cual se absorbe rápidamente, atraviesa la barrera hematoencefálica y puede ser incorporada en la fracción fosfolípida de la membrana neuronal. Los resultados positivos de los estudios preclínicos quizá se relacionaron con su administración temprana. La posibilidad de que un tratamiento crónico con citicolina refuerce la plasticidad cerebral requiere estudios futuros, ya que a la fecha la mayoría de los estudios clínicos se han enfocado en la neuroprotección.

En los estudios clínicos reportados hasta ahora la citicolina ha mostrado ser consistentemente segura y ha proporcionado una discreta mejoría en la funcionalidad, en comparación con el placebo.^{22,23} La principal limitación de estos estudios es la inclusión de pacientes con hasta 24 h de evolución, la cual constituye una ventana terapéutica poco realista para fines de neuroprotección, pero que ha sido justificada por sus aparentes efectos tardíos de restauración en el tejido cerebral. La revisión sistemática de los estudios realizados hasta ahora mostró una tendencia marginal, pero significativamente favorable a la citicolina.²⁴ En la actualidad se desarrolla un estudio fase III en España y Portugal, que planea reclutar 2 600 pacientes en los que se combinan como puntos de desenlace final la evolución clínica y los hallazgos de resonancia magnética. Por desgracia, al igual que en los estudios previos, este estudio fue diseñado con la ventana terapéutica, poco realista, de 24 h.

Inhibición de la síntesis de óxido nítrico y apoptosis

Otro campo de estudio lo constituye el óxido nítrico (ON), un radical libre con varias funciones fisiológicas bien establecidas. Se produce en el endotelio celular durante la isquemia cerebral; es altamente neurotóxico y reacciona rápidamente con el superóxido para formar peroxinitrato —un potente oxidante altamente citotóxico. Durante la isquemia existe un incremento en la actividad de la sintetasa de ON endotelial, la cual pudiera tener una función neuroprotectora por sus efectos vasodilatadores, así como por la inhibición de la agregación plaquetaria y de la adhesión leucocitaria endotelial. Hay una enzima más, la sintetasa inducible de ON, que aún continúa en estudio.^{2,3}

Recientemente se enfocó la atención en la contribución de la muerte celular programada (apoptosis) en la evolución de la isquemia cerebral. Sin embargo, la

importancia de este mecanismo en el daño celular isquémico permanece incierta y quizá contribuye en las regiones isquémicas, donde inicialmente existe una modesta reducción del FSC, o después de reperfusión, donde la inhibición de este mecanismo puede reducir la isquemia cerebral.^{25,26}

Otros agentes estudiados en ensayos clínicos, con resultados negativos

Hay diferentes agentes que fueron estudiados y reportados como estudios negativos, por lo que las investigaciones correspondientes se suspendieron. Entre dichos agentes pueden mencionarse el BMS-204352²⁷ (un activador de los canales neuronales de potasio), el GM1 gangliósido, la fosfenitoína, un bloqueador de los canales de Na con propiedades anticonvulsivas, la flunarizina, la lamotrigina, la pentoxifilina, el retinopan y un agonista de los receptores 5-HT_{1A}.²⁸⁻³¹

Altas dosis de albúmina humana

El uso de altas dosis de albúmina como neuroprotector se inició gracias a observaciones al azar. En modelos animales las dosis elevadas de albúmina demostraron un potente efecto neuroprotector. En el metaanálisis de los estudios experimentales las ratas tratadas con altas dosis de albúmina mostraron una reducción de casi 80% del volumen cortical infartado. La albúmina tiene múltiples efectos neuroprotectores; por ejemplo, en el plasma actúa como antioxidante mayor, antagoniza las fuentes exógenas y endógenas de estrés oxidativo, y se han identificado al menos tres mecanismos responsables de su potente acción antioxidante. Recientemente se publicaron los resultados de dos estudios piloto con resultados positivos, por lo que en la actualidad se lleva a cabo una tercera fase del mismo estudio, denominado ALIAS III.^{32,33}

Futuro de la neuroprotección

Es muy probable que los esfuerzos ahora se dirijan a la combinación de fármacos con mecanismos de acción en diferentes niveles de la cascada isquémica o a la combinación de trombolíticos con neuroprotectores. De hecho, el estudio ALIAS III y algunos otros que tratan la hipotermia están contemplando la inclusión de pacientes también tratados con trombólisis. Otras estrategias están dirigidas a la neurorestauración, como la estimulación de mecanismos de reparación endógena.

Como puede apreciarse, la neuroprotección es un área de investigación dinámica con múltiples posibilidades de intervención, sea sola o en combinación con

otras terapias. Por el bien de los pacientes, el personal que se involucra en el manejo de enfermos con infarto cerebral desea que en el futuro pueda contarse con múltiples opciones de tratamiento de neuroprotección.

REFERENCIAS

1. **Pusinelli W:** Pathophysiology of acute cerebral ischemia. *Lancet* 1992;359:533–536.
2. **Fisher M:** Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke* 1997;28:866–872.
3. **Ginsberg M:** Neuroprotection for ischemic stroke. Past, present and future. *Neuropharmacology* 2008;12:1–27.
4. **Ginsberg MD, Pulsinelli WA:** The ischemic penumbra, injury thresholds and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994;36:553–556.
5. **Díez TE, Alonso LM:** Fisiopatología de la isquemia cerebral. En: Barinagarrementeria AF, Cantú BC (eds.): *Enfermedad vascular cerebral*. México, McGraw–Hill, 1998:13–25.
6. **Silver B, Weber J, Fisher M:** Medical therapy for acute ischemic stroke. *Clin Neuropharmacol* 1995;19:101–128.
7. **Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM et al.:** Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422–425.
8. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549–556.
9. **Gelmers HJ, Gorter K, De Weerd CJ, Wiezer HJA:** A controlled trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1988;318:203–207.
10. **Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T, for the INWEST Study Group:** Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204–210.
11. **Horn J, De Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M:** Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS). *Stroke* 2001;32:461–465.
12. **Diener HC:** Multinational randomized controlled trial of lubeluzole in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:172–181.
13. **Grotta J:** For the US and Canadian Lubeluzole in acute ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2338–2346.
14. **Lyden PD, Ashwood T, Claesson L, Odergren T, Friday GH et al.:** The clomethiazole acute stroke study in ischemic, hemorrhagic and t-PA treated stroke: design of a phase III trial in the US and Canada. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1998;7:435–441.
15. **Wahlgren NG and the Clomethiazole Acute Stroke Study Collaborative Group:** The Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS): results in 94 hemorrhagic stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(Suppl 4):20.
16. **Wahlgren NG and the Clomethiazole Acute Stroke Study Collaborative Group:** Results in 95 hemorrhagic stroke patients included in CLASS, a controlled trial of clomethiazole versus placebo in acute stroke patients. *Stroke* 2000;31:82–85.
17. **Muir KW, Lees KR:** IMAGES: intravenous magnesium efficacy in stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:75–83.
18. Images Study Investigators: Intravenous magnesium efficacy in stroke trial. *N Engl J Med* 2004;365:439–441.
19. **Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S:** Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy–Magnesium (FAST–MAG) pilot trial. *Stroke* 2004;35:e106–e108.

20. **Saver JL:** Clinical impact of NXY-059 demonstrated in the SAINT I trial: derivation of number needed to treat for benefit over entire range of functional disability. *Stroke* 2007;38:e1515–e1518.
21. **Savitz SI, Fisher M:** Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol* 2007;61:e396–e402.
22. **Clark W, Williams B, Selker K, Zweifler R, Sabounjian L et al.:** A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:2592–2597.
23. **Warach S, Pettigrew LC, Dashe JF, Pullicino P, Lefkowitz DM et al.:** Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Citicoline 010 Investigators. *Ann Neurol* 2000;48:e713–e722.
24. **Dávalos A, Castillo J, Varez SJ, Secades JJ, Mercadal J et al.:** Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002;33:e2850–e2857.
25. **Zhang N, Komine KM, Tanaka R, Liu M, Mizuno Y et al.:** Edaravone reduces early accumulation of oxidative products and sequential inflammatory responses after transient focal ischemia in mice brain. *Stroke* 2005;36:e2220–e2225.
26. **Muir KW, Lees KR:** Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995;26:503–13.
27. **Gribkoff V et al.:** Potassium channel opener shows promise in treatment of stroke. *Nat Med* 2001;7:471–477.
28. **Tietjen GE, Dombi T, Pusinelli WA:** A double-blind, safety and tolerance study of single intravenous doses of fosphenytoin in patients with acute ischemic stroke (abstract). *Neurology* 1996;45(Suppl 1):A424.
29. **Devuyst G, Bogousslavsky J:** Recent progress in drug treatment for acute stroke (Editorial). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(4):420–425.
30. **Crumrine RC et al.:** Lamotrigine protects hippocampal CA1 neurons from ischemic damage after cardiac arrest. *Stroke* 1997;28(11):2230–2236.
31. **Schmidley JW:** Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990;21(7):1086–1090.
32. **Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, Ryckborst KJ, Tamariz D:** The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke. I. Physiological responses and safety results. *Stroke* 2003;37:e2100–e2106.
33. **Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD:** The ALIAS (albumin in acute stroke): phase III randomized multicentre clinical trial: design and progress report. *Biochem Soc Trans* 2006;34:e1323–e1326.

Trombólisis intravenosa en isquemia cerebral aguda

La isquemia cerebral aguda es una de las enfermedades más frecuentes que condicionan emergencias médicas y la primera causa neurológica de internamiento en los hospitales generales de todo el mundo. La enfermedad vascular cerebral es la tercera causa de muerte en el mundo y la principal causa de discapacidad en el adulto. Contar con una terapia eficaz que reduzca las secuelas neurológicas tiene implicaciones físicas para los pacientes y económicas para los países.

Hasta hace pocos años el tratamiento de la isquemia cerebral se basaba exclusivamente en medidas generales, en el uso temprano de agentes antiplaquetarios y en evitar o tratar las complicaciones cerebrales y sistémicas.

De acuerdo con algunos estudios angiográficos realizados en la década de 1980, se sabe que hasta 80% de los casos de infarto cerebral son producidos por un mecanismo embólico de origen cardioembólico o arterial que produce la oclusión de una arteria intracraneal habitualmente sana. Este hecho, a diferencia de la enfermedad coronaria, explica el bajo porcentaje de reoclusión arterial después de la trombólisis cerebral.

Desde hace casi una década la trombólisis intravenosa ha demostrado ser útil en casos de isquemia cerebral aguda de evolución menor de tres horas y sin contraindicaciones para el uso de agentes trombolíticos.

Durante los últimos 20 años se han utilizado diversos agentes trombolíticos en casos de isquemia cerebral aguda; sin embargo, hoy queda claro que únicamente el activador tisular de plasminógeno ha demostrado un adecuado perfil de eficacia y seguridad, por lo que aquí no se describen las experiencias con otros agentes trombolíticos, toda vez que no tienen aplicación actual en neurología.

FARMACOLOGÍA DEL ACTIVADOR TISULAR DEL PLASMINÓGENO

El activador tisular del plasminógeno (rtPA) es sintetizado y secretado por células endoteliales y aparece como un polipéptido de una o dos cadenas: la A y la B. La cadena A se une a la fibrina y la B activa el plasminógeno. La presencia de fibrina incrementa la eficacia sobre la activación del plasminógeno para degradar la fibrina y ayudar a la disolución del trombo.

El tPA se produce para su uso clínico por medio de tecnología recombinante de DNA. La vida media del tPA es de 4 a 6 min, pero en la circulación la vida media puede incrementarse si el tPA se une a la fibrina que habitualmente se encuentra en un coágulo.

TROMBÓLISIS INTRAVENOSA EN INFARTO CEREBRAL

Principales estudios controlados de rtPA

Estudio Europeo de Trombólisis Intravenosa (ECASS-I)

El ECASS-I fue la primera investigación controlada a gran escala de trombólisis intravenosa en infarto cerebral agudo. El estudio incluyó pacientes con infarto cerebral del territorio carotídeo de menos de seis horas de evolución desde el inicio de los síntomas y evidencia de hipodensidad menor de un tercio del total del territorio de la arteria cerebral media. Los pacientes fueron agrupados para recibir el rtPA a razón de 1.1 mg/kg o placebo en un lapso de 60 min. Durante las primeras 24 h se prohibió la administración de anticoagulantes. Se consideraron pacientes no elegibles los que presentaron déficit neurológico severo y desviación forzada de ojos y cabeza, los que mostraron déficit neurológico leve o los que presentaron una mejoría espontánea. El Estudio Europeo consideró la presencia de signos mayores de infarto cerebral temprano como excluyentes para recibir trombolíticos. Si la tomografía inicial mostraba borramiento difuso de surcos o hipodensidad parenquimatosa que involucrara más de 33% del territorio de la arteria cerebral media, los pacientes no se incluían en el estudio.

El estudio reclutó a 620 pacientes de 75 centros de 14 países europeos y los resultados globales se muestran en el cuadro 4-1. En este cuadro puede observarse que no hubo una diferencia estadísticamente significativa en los dos puntos primarios del estudio en el análisis con intención de tratar.

El análisis de subgrupos mostró una mejoría significativa en las escalas de incapacidad a favor de los pacientes tratados con tPA al medirlos con la escala de Rankin (de 0 a 2). La mortalidad a los 30 días no fue estadísticamente diferente

Cuadro 4-1. Resultados del Estudio Cooperativo Europeo (ECASS) de Infarto Cerebral Agudo

	Intención de tratar (n = 611)		Tratados (n = 511)	
	tPA	Placebo	tPA	Placebo
Escala Barthel (promedio) (0 a 100)	85	75	90	80
Escala modificada de Rankin a tres meses (% mRS 0 a 2)	36	29	41*	29*
Hematoma parenquimatoso (%)	20*	7*	19*	7*
Mortalidad a 30 días	18	13	15	12

* < 0.05.

en los dos grupos. Al final del periodo de observación (90 días) la mortalidad fue de 18.9% en el grupo de tPA y de 15.8% en el de placebo ($p = 0.04$). La hemorragia parenquimatosa fue más común en el grupo de tPA (19.8%) que en el de placebo (6.5%) ($p < 0.001$).

En este estudio hubo inconsistencias en la lectura de la tomografía, donde un total de 109 pacientes constituyeron violación al protocolo (17.4%). Cuando estos pacientes fueron excluidos del análisis, el análisis *post hoc* demostró una mejoría significativa para los pacientes tratados con rtPA.

Las numerosas críticas al estudio en relación con las dosis, que incluyen una mayoría de pacientes tratados entre 4 y 6 h, llevaron a la realización del estudio ECASS-II.

Segundo Estudio Europeo y de Australasia, Trombólisis en Isquemia Cerebral Aguda (ECASS II)

Los principales cambios en relación con el estudio previo (ECASS-I) fueron una menor dosis de rtPA y criterios tomográficos más estrictos. Este ensayo reclutó a 800 pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica aguda con menos de seis horas de evolución, los cuales recibieron rtPA 0.9 mg/kg de peso vs. placebo. En este estudio se excluyeron los pacientes con evidencia tomográfica de hipodensidad en más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media; 40% del grupo tratado con rtPA y 36.6% del grupo con placebo tuvieron una buena evolución (Rankin 0 a 1), con una diferencia absoluta de 3.7% ($p = 0.27$). Al hacer un análisis *post hoc*, con una evaluación de la escala de Rankin de 0 a 2, se observó una diferencia a favor del grupo tratado con rtPA (diferencia absoluta de 8.3%, $p = 0.02$). Las hemorragias cerebrales sintomáticas fueron significativamente más frecuentes en el grupo de rtPA (8.8 vs. 3.4%).

Al igual que en el ECASS-I, la mayoría de los pacientes (80%) fueron tratados después de las primeras tres horas.

Estudio Norteamericano de tPA en Infarto Cerebral (NINDS tPA Study)

Este estudio constó de dos partes; la parte 1 fue diseñada para evaluar la eficacia temprana, definida como la resolución completa de los síntomas neurológicos en 24 h o mejoría en la escala de NIH de 4 puntos o más. Los pacientes fueron asignados para recibir rtPA en dosis de 0.9 mg/kg en 60 min —con una administración de 10% de la dosis en bolo— y placebo. Los pacientes con cualquier tipo de infarto cerebral fueron elegibles si eran tratados durante los primeros 180 min. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran a continuación.

- **Criterios de inclusión:**
 - Edad de 18 años o mayor.
 - Diagnóstico clínico de infarto cerebral.
 - Déficit neurológico susceptible de cuantificarse.
 - Momento conocido del inicio del infarto (menos de 180 min antes de la trombólisis).
 - TAC de cráneo sin evidencia de hemorragia.
- **Criterios de exclusión:**
 - Sintomatología leve o rápida mejoría.
 - TAC de cráneo con evidencia de hemorragia.
 - Historia de hemorragia intracraneal.
 - Convulsiones al inicio del infarto cerebral.
 - EVC o traumatismo craneoencefálico serio dentro de los tres meses previos.
 - Cirugía mayor o algún otro traumatismo grave dentro de las dos semanas previas.
 - Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en las últimas tres semanas.
 - Presión arterial sistólica > 185 mmHg o presión diastólica > 110 mmHg.
 - Necesidad de manejo agresivo para disminuir la TA.
 - Glucemia menor de 50 mg/dL o mayor de 400 mg/dL
 - Síntomas de hemorragia subaracnoidea.
 - Punción arterial en un sitio no susceptible de comprimir o punción lumbar.
 - Cuenta plaquetaria menor de 100 000/mm³.
 - Tratamiento con heparina en las últimas 48 h asociado con TTP prolongado.
 - Mujeres embarazadas o lactando.
 - Ingestión actual de anticoagulantes con TP mayor de 15 seg o INR > 1.7.

La parte 1 del estudio incluyó 301 pacientes con evolución de hasta 90 min; 67 (47%) de los 144 pacientes asignados a rtPA tuvieron una mejoría temprana, en comparación con 57 (39%) de los 147 pacientes que recibieron placebo ($p = 0.21$).

Cuadro 4-2. Evolución favorable a tres meses en el estudio NINDS rtPA parte 2

	tPA (%)	Placebo (%)	Diferencia absoluta (%)	Valor p
Global				
Índice de Barthel	50	38	12	0.026
Escala de Rankin	39	26	13	0.019
Escala de evolución de Glasgow	44	32	12	0.025
Escala NIH	31	20	11	0.033

La hemorragia cerebral sintomática se presentó en 12 pacientes tratados con rtPA y en ninguno de los tratados con placebo ($p < 0.02$).

La parte 2 del estudio incluyó pacientes que ingresaron en las primeras tres horas de evolución. El porcentaje de pacientes con evolución favorable se muestra en el cuadro 4-2.

Seguridad de la presencia de trombólisis intravenosa

Es evidente, con base en los resultados expuestos, que la trombólisis cerebral implica una terapéutica con riesgo. Una de las complicaciones más temidas es la hemorragia cerebral. En el estudio NINDS la hemorragia intracraneal sintomática dentro de las seis horas de la administración de rtPA se presentó en 6.4 de los casos vs. 0.6% en el grupo placebo ($p < 0.00:1$).

Factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia cerebral por rtPA

Se ha indicado que el inicio tardío del tratamiento, las dosis más altas de trombolíticos, el aumento de la presión arterial y la gravedad del déficit neurológico son factores de riesgo para el desarrollo de hemorragia cerebral.

Tiempo de tratamiento

En el estudio de dosis escaladas de rtPA, la transformación hemorrágica fue más frecuente en los pacientes tratados tardíamente. Sin embargo, en el estudio NINDS la frecuencia de hemorragia cerebral sintomática no fue diferente entre los pacientes tratados en menos de 90 min y los atendidos en menos de 180 min.

La gravedad del déficit neurológico inicial parece ser un punto importante que debe vigilarse. En el estudio NINDS los pacientes con escalas de NTH > 20 pun-

tos (déficit severo) tuvieron un riesgo 11 veces superior de desarrollar hemorragia cerebral. Los estudios ECASS partes 1 y 2 mostraron resultados similares.

Un hecho de incuestionable valor práctico es la adecuada interpretación de la tomografía craneal inicial. Este hecho ha sido importante debido a la posibilidad que ofrece de predecir el desarrollo de hemorragia cerebral subsecuente a la terapia trombolítica. Los investigadores del ECASS fueron los primeros en sugerir esta posibilidad, al describir en su reporte inicial casos de violación al protocolo que recibieron rtPA y tuvieron una evolución más significativa que los demás pacientes. Los autores europeos demostraron que la presencia de signos tempranos de isquemia incrementa 3.5 veces el riesgo de desarrollar hemorragia cerebral.

Estudios con ventanas mayores de tres horas

ATLANTIS

Trombólisis en EVC isquémica entre 3 y 5 h de evolución. Este estudio evaluó la eficacia de rtPA en la ventana comprendida entre 3 y 5 h. Casi 80% de los pacientes recibieron el tratamiento entre cuatro y cinco horas de evolución; 270 pacientes recibieron rtPA y 277 fueron tratados con placebo; 33% de los pacientes de cada grupo tuvieron una recuperación neurológica aceptable a los 90 días (Rankin 0 a 1). La frecuencia de hemorragia cerebral asintomática en los pacientes con rtPA fue de 11.2 vs. 4.8% en los del grupo con placebo ($p = 0.006$) y la frecuencia de hemorragia cerebral sintomática en ambos grupos fue de 7.2 vs. 0.7%, respectivamente ($p = 0.001$).

Análisis recientes

Un reciente análisis de seis estudios controlados que utilizaron rtPA intravenoso fue publicado hace pocos años. Los autores realizaron un modelo de regresión logística multivariado del intervalo de inicio de EVC al inicio de tratamiento sobre la evolución favorable a tres meses y la presencia de hemorragia parenquimatosa sintomática.

El tratamiento se inició en el lapso de 360 min, o seis horas, en 2 775 pacientes asignados a rtPA o a placebo. Para los tratados con rtPA en los primeros 90 min la razón de momios (*odds ratio*) para evolución favorable fue de 2.8 (95%, CI 1.8 a 4.5), de 1.6 (1.1 a 2.2) para los atendidos entre 91 y 180 min, de 1.4 (1.1 a 1.9) para los tratados entre 181 y 270 min, y de 1.2 (0.9 a 1.5) para los tratados entre 271 y 360 min. El riesgo de muerte no fue diferente entre los primeros 270 minutos, pero fue de 1.45 (1.02 a 2.07) después de 270 min. La hemorragia se presentó

en 82 (5.9%) pacientes tratados con y en 15 (1.1%) de los controles ($p < 0.0001$). Este análisis indica que la trombólisis intravenosa puede ser eficaz en algunos pacientes con una evolución mayor de tres horas, aunque con un incremento de los riesgos. En resumen, siete son los pacientes necesarios a tratar (NNT) para prevenir un caso de muerte o incapacidad, tres los NNT para lograr una reducción de la incapacidad y 30 los NNT para aumentar el riesgo.^{17,18}

Resultados en hospitales comunitarios

En Canadá se condicionó la aprobación del rtPA al análisis de una extensa serie de casos colectados de manera prospectiva. El proyecto CASES (*The Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study*) incluyó a 1 135 pacientes en un periodo de 2.5 años. La evolución final se consideró excelente (escala modificada de Rankin de 0 a 1) en 37% y hemorragia sintomática en 4.6% (cuadro 4–3). Un estudio similar realizado en EUA (STARS) con 389 pacientes reclutados en un año obtuvo resultados similares (cuadro 4–3). En este grupo los factores de predicción de buena evolución incluyeron la escala de NIHSS con menores puntajes, el estudio de imagen cerebral inicial normal, menos de 85 años de edad y menor presión arterial (STARS).

El mayor estudio observacional de rtPA intravenoso se llevó a cabo en Europa. El SITS–MOST (*The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–Monitoring Study*) incluyó a 6 483 pacientes de 285 centros de Europa. En este estudio se obtuvo una elevada frecuencia de pacientes con mRS de 0 a 1 (38%) (cuadro 4–3).

La utilidad de la trombólisis intravenosa en la isquemia cerebral aguda de menos de tres horas de evolución es actualmente incontrovertible. Por desgracia, en México su uso es prácticamente anecdótico. En un registro prospectivo multihospitalario de EVC isquémica en México (PREMIER) sólo 32 de 1 376 pacientes (2.7%) recibieron tratamiento trombolítico. Las razones de esta subutilización son diversas; se ha dicho que el tiempo de llegada es la más importante; sin em-

Cuadro 4–3. Resumen de la evolución en las series CASES, STRAS y SITS–MOST vs. metaanálisis de rtPA intravenosa

Parámetro	Mortalidad a tres meses (%)	mRS de 0 a 1 a tres meses (%)	SICH (%)
Metaanálisis (n = 1 391)	17.3	12	8.6
SITS–MOST (n = 6 483)	11.3	38.9	7.3
CASES (n = 1 135)	22.3	36.8	4.6
STARS (n = 1 384)	13	35	3.3
Placebo (n = 1 384)	18.4	9.0	1.9

bargo, en este mismo estudio casi 20% de los pacientes llegaron al hospital durante las primeras tres horas de evolución. Aunque se ha establecido la presencia de “miedo” a las complicaciones hemorrágicas, es evidente la falta de solidez de este argumento, según los resultados de series de hospitales comunitarios. No obstante, se considera que la falta de experiencia y el desinterés en adquirirla es la principal razón en México.

Beneficio económico

La utilización de rtPA se asocia, sin duda, con los costos directos e indirectos que incluyen el costo del medicamento, así como los que se relacionan con el monitoreo que debe realizarse de estos pacientes, la unidad de terapia intensiva y personal calificado, entre otros. En contra de esto está el beneficio de reducir la incapacidad crónica y favorecer la reinserción social y laboral del paciente. Las recientes publicaciones internacionales han descrito el beneficio absoluto del uso de rtPA en pacientes candidatos con base en las recomendaciones clínicas actuales. Se ha estimado que por cada 100 pacientes tratados se ganan 28 años en calidad de vida, lo cual representa ahorros de más de 8 000 libras esterlinas al año. Un reciente estudio canadiense demostró que si se aumenta sólo 2% la utilización de rtPA, se ahorrarían anualmente 757 204 dólares canadienses. Un estudio hecho por los mismos autores, pero en EUA, estimó un ahorro de 600 dólares estadounidenses en cada paciente tratado.

Estudios en progreso

Existen aún muchas preguntas en relación con subgrupos particulares de pacientes que pueden beneficiarse con la trombólisis intravenosa. Es probable que el grupo potencial más grande sea el que tiene tiempos de evolución de entre 3 y 4 h.

International Stroke Trial 3 (IST-3)

Es un estudio internacional y multicéntrico con más de 100 centros en 14 países que emplea rtPA intravenoso vs. controles en las primeras seis horas de evolución. El objetivo primario que analiza es la proporción de pacientes vivos e independientes a los seis meses. Este estudio incluye pacientes mayores de 80 años de edad y se espera que concluya en 2011.

ECASS-III

Este estudio europeo se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad del rtPA entre 3 y 4 h de evolución. Incluyó pacientes de 18 a 80 años de edad con NIHSS < 25 puntos, sin las contraindicaciones ordinarias para trombólisis. Los pacientes se asignaron a recibir en una relación 1:1 rtPA en dosis de 0.9 mg/kg o placebo

entre 3 y 4 h después de iniciado el evento. El objetivo final de análisis fue mRS de 0 a 1 a 90 días. Los resultados del estudio fueron publicados el 25 de septiembre de 2008.

El estudio reclutó a 821 pacientes, de los cuales 418 fueron asignados al grupo de rtPA y 403 al grupo de placebo. El tiempo promedio para la administración de rtPA fue de 3 h y 59 min. La evolución favorable (mRS 0–1) en los grupos de rtPA y placebo fue de 52.4 vs. 45.2%, respectivamente (razón de momios 1.34; 95%, I [CI] 1.02 a 1.76; P = 0.04).

La incidencia de hemorragia cerebral fue mayor con la administración de rtPA (para cualquier HIC 27 vs. 17.6%, P = 0.001; para HIC sintomática, 2.4 vs. 0.2%; P = 0.008). La mortalidad no tuvo diferencias significativas entre los tratados con rtPA y los tratados con placebo (7.7 y 8.4%, respectivamente).

MANEJO DEL PACIENTE SOMETIDO A TROMBÓLISIS

Vigilancia en la unidad de terapia intensiva las primeras 24 h

La presión arterial requiere monitoreo frecuente y evaluación neurológica. Se deben evitar las líneas arteriales y venosas, a menos que sean indispensables. También debe evitarse el uso de sondas nasogástricas y vesicales en las 24 horas siguientes al inicio de la trombólisis.

La complicación más temida es la hemorragia intracerebral, la cual suele ocurrir en las primeras 24 h posteriores a la trombólisis. En cualquier paciente que desarrolle cefalea, náusea, vómito, aumento de la presión arterial, deterioro del nivel de conciencia, aumento del déficit neurológico o la aparición de nuevo déficit neurológico debe realizarse una tomografía craneal urgente. El manejo de las complicaciones hemorrágicas asociadas con trombólisis se discuten con detalle en otro capítulo de este libro.

No se recomienda el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios o antitrombóticos durante las 24 h siguientes a la trombólisis. Los futuros estudios evaluarán la eficacia y el riesgo de estos fármacos asociados con la terapia trombolítica. El cuadro 4–4 muestra las recomendaciones para el tratamiento de hipertensión arterial hechas por el grupo de estudio de NINDS.

Recientemente se diseñaron lineamientos para el uso actual de terapia trombolítica intravenosa:

1. El rtPA intravenoso en dosis de 0.9 mg/kg con una dosis máxima de 90 mg y administración de 10% de la dosis en bolo, seguido por infusión durante

Cuadro 4–4. Manejo de la hipertensión arterial en pacientes sometidos a trombólisis

-
- Monitorear la tensión arterial durante las primeras 24 h posteriores al inicio del tratamiento trombolítico:
Cada 15 min por dos horas desde el inicio de la infusión de rtPA; después cada 30 min durante seis horas y finalmente cada 60 min hasta cumplir 24 h
 - Si la tensión arterial sistólica es de 180 a 230 mmHg o si la tensión diastólica es de 105 a 120 mmHg en dos o más lecturas con intervalo de 5 a 10 min:
Dar labetalol intravenoso en dosis de 10 mg; en 1 o 2 min la dosis puede repetirse o duplicarse cada 10 min hasta alcanzar una dosis total de 150 mg
Monitorear la tensión arterial cada 15 min durante el tratamiento con labetalol y vigilar la aparición de hipotensión
 - Si la tensión arterial sistólica es > 230 mmHg o si la diastólica está en el rango de 121 a 140 mmHg en dos o más lecturas con intervalos de 5 a 10 min:
Dar 10 mg de labetalol intravenoso en 1 o 2 min; la dosis puede ser repetida o duplicada cada 10 min hasta llegar a una dosis total de 150 mg
Monitorear la tensión arterial cada 15 min durante el tratamiento con labetalol y vigilar la aparición de hipotensión
Si no hay respuesta satisfactoria, iniciar la administración de nitroprusiato de sodio (de 0.5 a 1.0 mg/kg/min)
 - Si la tensión diastólica es > 140 mmHg en dos o más lecturas con intervalos de 5 a 10 min, se debe iniciar la administración de nitroprusiato de sodio (de 0.5 a 10 mg/kg/min) y vigilar la aparición de hipotensión
-

60 min, es el tratamiento recomendado en los pacientes con una evolución de hasta tres horas de isquemia cerebral. Los resultados del estudio ECASS3 obligan a seleccionar cuidadosamente a los pacientes con una evolución de hasta 4.5 h.

2. La terapia trombolítica no se recomienda, a menos que el diagnóstico sea hecho por médicos con experiencia en el diagnóstico clínico de infarto cerebral y en la interpretación de tomografía craneal. Si la tomografía basal muestra cambios sugestivos de infarto cerebral mayor, la terapia trombolítica debe evitarse.
3. La terapia trombolítica no puede recomendarse para los pacientes que forman parte de los criterios de exclusión del estudio NTNDS.
4. La terapia trombolítica no debe ser administrada si no se cuenta con las facilidades de cuidados intensivos y de banco de sangre adecuado.
5. Se debe tener precaución extrema en los pacientes con escalas de NIH mayores de 22 puntos.
6. Siempre que sea posible se deben discutir los riesgos potenciales del rtPA con el paciente y sus familiares.

RECOMENDACIONES

Con base en lo expuesto en este capítulo, es evidente que se cuenta con un fármaco que permite modificar la evolución natural de la isquemia cerebral. De esto todos se alegran, pero se debe ser cuidadoso en su utilización, en vista de que no es un tratamiento inofensivo y sí implica riesgos. Por ello, se debe estar mejor preparado para reconocer a los pacientes con isquemia cerebral aguda, especialmente los que tienen más posibilidades de mejorar y menos posibilidades de tener complicaciones por la terapia empleada. Con los resultados del estudio ECASS3 queda claro que el aumento de la ventana para fibrinólisis a 4.5 h aumentará el número de pacientes candidatos a recibir el beneficio de la terapia trombolítica.

REFERENCIAS

1. **Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T et al.:** Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* CD000213. Chichester: Wiley InterScience, 2003.
2. **Albers GW, Clark WM, Madden KP et al.:** ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:493–495.
3. **Clark WM, Wissman S, Albers GW et al.:** Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA* 1999;282:2019–2026.
4. **Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al.:** Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017–1025.
5. **Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al.:** Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European–Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245–1251.
6. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1587.
7. **Schenkel J, Weimar C, Knoll T et al.:** R1–systemic thrombolysis in German stroke units—the experience from the German Stroke data bank. *J Neurol* 2003;250:320–324.
8. **Hacke W, Kaste M, Skyhoj OT et al.:** European Stroke Initiative (EUSI) recommendations for stroke management. The European Stroke Initiative Writing Committee. *Eur J Neurol* 2000;7:607–623.
9. **Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al.:** Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–774.
10. Major Ongoing Stroke Trials—Third International Stroke Trial (IST-3). *Stroke* 2005;36:e160–e161.
11. **Hill MD, Buchan AM:** Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *Can Med Assoc J* 2005;172:1307–1312.

12. **Albers G, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P *et al.***: Intravenous tissue plasminogen activator for treatment of acute stroke. The Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145–1150.
13. **Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M *et al.***, SITS–MOST Investigators: Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke–Monitoring Study (SITS–MOST): an observational study. *Lancet* 2007;369:275–282.
14. **Yip TR, Demaerschalk BM**: Estimated cost savings of increased use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in Canada. *Stroke* 2007;38:1952–1955.
15. **Demaerschalk BM, Yip TR**: Economic benefit of increasing utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in the United States. *Stroke* 2005;36:2500–2503.
16. **Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A *et al.*** for the ECASS Investigators: Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–1329.
17. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt–PA Study Group: Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NNDS rt–PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–774.
18. **Saver JL**: Number needed to treat estimates incorporating effects over the entire range of clinical outcomes: novel derivation method and application to thrombolytic therapy for acute stroke. *Arch Neurol* 2004;1066–1070.

Infarto cerebral agudo. Reperusión invasiva

A partir de 1996 la *Food and Drug Administration* (FDA) de EUA aprobó el uso de activador tisular del plasminógeno humano recombinante (rtPA) en pacientes con infarto cerebral (IC) en las primeras tres horas de evolución. A la fecha continúan vigentes los lineamientos con criterios de inclusión y exclusión con los cuales fue aprobado su uso,¹ lo cual se debe en gran medida a la falta de otras estrategias más efectivas para revertir los efectos deletéreos de la isquemia. En los últimos años se han realizado diferentes estudios que tratan de extender la ventana terapéutica y buscan nuevas vías de administración y acceso al vaso ocluido. En varias series de casos la trombólisis intraarterial sola o en combinación con trombólisis mecánica ha sido propuesta como una alternativa para un grupo seleccionado de pacientes con IC agudo. En este capítulo se revisan las diferentes modalidades invasivas para el tratamiento del infarto cerebral agudo, así como las pruebas disponibles para su uso y las complicaciones reportadas.

TROMBÓLISIS INTRAARTERIAL

En teoría, la trombólisis intraarterial tiene ventajas importantes sobre la administración endovenosa, las cuales se enumeran a continuación:²

1. La evaluación angiográfica ayuda a determinar el grado de obstrucción del vaso, con lo que se permitiría seleccionar a los candidatos para esta u otras terapias.

2. El abordaje intraarterial permite instalar el trombolítico en el sitio de la oclusión, sin necesidad de una excesiva administración sistémica, lo cual podría reducir las complicaciones inherentes a su uso.
3. Esta modalidad permite administrar la dosis necesaria de fármaco, ya que se visualiza directamente el sitio de oclusión y la respuesta inmediata a la administración del rtPA.
4. Cuando existe una escasa respuesta a la administración directa del rtPA, la visualización angiográfica permite evaluar el uso de otros tratamientos, tales como dispositivos para trombólisis mecánica u otras intervenciones neurovasculares.

Por otro lado, las principales desventajas de esta vía de administración consisten en el tiempo necesario para movilizar un equipo y obtener acceso endovascular; y las complicaciones, principalmente hemorrágicas, que se observan en este tipo de intervención.

Se ha utilizado una gran variedad de fármacos trombolíticos por vía arterial. Los estudios iniciales evaluaron la eficacia de la recanalización y la seguridad de la prourocinasa en dos ensayos clínicos controlados, denominados PROACT^{3,4} (*Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*) I y II. En estos estudios se incluyó a pacientes con IC secundario a oclusión de la arterial cerebral media (ACM) con inicio de los síntomas en las seis horas previas. Las tasas de recanalización se basaron en la escala de TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*),⁵ donde se encontró un TIMI de 2 y 3 en 58% de los casos tratados con prourocinasa y en 14% de los tratados con placebo. Debido al reducido número de pacientes, no se pudo demostrar en esta primera fase la eficacia del tratamiento; sin embargo, y gracias a las observaciones en cuanto a seguridad y recanalización, se decidió realizar un segundo ensayo clínico, denominado PROACT II.⁴ Este estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la prourocinasa intraarterial en dosis menores que en el estudio previo y evaluar la evolución funcional de los pacientes a los 90 días, con lo que se observó que 40% de los pacientes que recibieron prourocinasa y 25% de los que recibieron placebo tuvieron una buena evolución funcional (escala de Rankin ≤ 2) a los 90 días ($p = 0.04$). Las tasas de recanalización (TIMI 2 y 3) fueron de 66% en el grupo tratado con prourocinasa y de 18% en el grupo con placebo.

Se observó un incremento absoluto de 15% en el pronóstico funcional favorable en el grupo con tratamiento activo, donde uno de cada siete pacientes tratados con prourocinasa tenía una recuperación funcional buena. A pesar de la tasa elevada de hemorragias intracerebrales, tempranas y sintomáticas, la prourocinasa intraarterial, administrada dentro de las seis primeras horas de evolución de un infarto cerebral secundario a oclusión de la ACM, mejoró el pronóstico funcional de manera significativa. Los resultados de PROACT II no fueron suficientes para

obtener la aprobación de la FDA y, hasta donde se sabe, el fármaco dejó de ser comercializado.

Recientemente se publicaron los resultados de un pequeño estudio aleatorizado y multicéntrico que comparó la urocinasa intravenosa contra la urocinasa intraarterial administradas durante las primeras seis horas de un IC. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron aleatorizados a recibir urocinasa IV (n = 14) o intraarterial (n = 13). El estudio se terminó prematuramente, debido a que siete (26%) pacientes murieron: cuatro en el grupo con administración intravenosa y tres con administración intraarterial. Aunque los pacientes tratados con urocinasa intraarterial mostraron una mayor y más temprana mejoría, no existieron diferencias significativas en los puntos de desenlace primarios y secundarios.⁶

También en fechas recientes se publicaron los resultados del estudio de cohorte J-MUSIC (*Japan's Multicenter Stroke Investigator's Collaboration*),⁷ donde los resultados en términos de la escala modificada de Rankin al egreso fueron significativamente mejores en el grupo tratado con urocinasa (Rankin de 0 a 2; 51 vs. 34%, p = 0.01) que en el grupo control. Existen otros estudios reportados, de los cuales la mayoría son no aleatorizados y pequeños, por lo que no permiten llegar a una conclusión.^{8,9} Por lo anterior, las recomendaciones de la AHA¹⁰ establecen que la terapia con trombólisis intraarterial puede ser una opción en pacientes seleccionados con infarto cerebral de menos de seis horas de evolución, secundarios a oclusión de la ACM y que no son candidatos a trombólisis intravenosa. Para llevar a cabo este tratamiento se requiere tener al paciente en un centro especializado en el manejo de la enfermedad vascular cerebral, con acceso inmediato a angiografía y con personal calificado. La falta de centros con esta tecnología en México hace que los casos tratados con esta modalidad sean anecdóticos, lo que la hace poco práctica.

Terapia combinada con trombólisis intravenosa e intraarterial

Se han probado también otros trombolíticos por vías de administración combinadas. Algunos estudios clínicos han evaluado la seguridad, factibilidad y efecto sobre la recanalización con trombólisis administrada de manera combinada por vía intravenosa e intraarterial en pacientes con infarto cerebral agudo.¹¹⁻¹³ La justificación para la administración combinada de los trombolíticos es que los IC severos, resultantes de la oclusión de las principales arterias intracraneales, responden escasamente a la trombólisis intravenosa. La comparación directa de los resultados de estos estudios es difícil de interpretar, debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, las dosis administradas y el tipo de trombolítico utiliza-

do, así como a los diferentes criterios de selección utilizados. La tasa de hemorragia intracerebral observada en los primeros siete días de tratamiento varió de 6 a 12%, la de mortalidad de 15 a 45% y los rangos de recanalización con TIMI 3 de 19 a 55%. En términos de funcionalidad, los resultados fueron altamente variables, con hallazgos que van de diferencias no significativas a un buen pronóstico funcional. Es importante mencionar que estos estudios se hicieron con trombolíticos de primera y segunda generación. Los trombolíticos de tercera generación, como la tenecteplasa y la reteplasa, que tienen una vida media mayor y una mayor potencia trombolítica, no han sido probados.

El reciente estudio IMSS (*The Interventional Management of Stroke Study*)¹⁴ incluyó a 80 pacientes de entre 18 y 80 años de edad, con puntaje en la escala de NIH ≥ 10 , con IC en las primeras tres horas de evolución. El protocolo de estudio estableció la administración de rtPA intravenoso en dosis de 0.6 mg/kg, seguido de angiografía cerebral; si en ésta se encontraba oclusión arterial, se procedía a administrar rtPA intraarterial proximal al coágulo en dosis de hasta 22 mg durante dos horas o hasta la lisis del coágulo. Los resultados del IMSS mostraron una recanalización exitosa con reperfusión parcial o completa en 57% de los casos. Durante la evolución, 30% de los pacientes tenían una escala modificada de Rankin de 0 y 1 a los 30 días. La complicación más frecuente fue hemorragia intracerebral en 6% de los pacientes y la mortalidad a tres meses fue de 16%, sin diferencias significativas en comparación al grupo tratado con placebo.

La segunda fase de este estudio (IMSS II) tuvo como novedad la administración del rtPA a través de un microcatéter y la realización de un ultrasonido de baja intensidad dentro del trombo para acelerar su lisis. Se incluyeron 20 casos con IC en las tres primeras horas de evolución y se observó una recanalización completa a los 60 min en 40% de los casos y en 60% a las dos horas. Dicha recanalización se correlacionó con un buen pronóstico funcional ($p = 0.004$), por lo que se concluyó que la utilización de un microcatéter con ultrasonido es segura y mejora la recanalización y el pronóstico funcional.¹⁵ Sin embargo, y a pesar de la ventana terapéutica de tres horas, la tasa de hemorragia intracerebral sintomática fue 9.9% mayor que la tasa observada en los estudios con rtPA intravenoso. Se ha planeado un tercer estudio IMSS para determinar si el tratamiento combinado es superior al tratamiento actualmente probado con rtPA intravenoso en las tres primeras horas de evolución.¹⁶

TROMBÓLISIS INTRAARTERIAL EN EL INFARTO DE LA CIRCULACIÓN VERTEBROBASILAR

Los estudios realizados hasta ahora con trombólisis intravenosa no incluyen a pacientes con problemas de la circulación posterior. En estos casos se considera que

la ventana terapéutica y la frecuencia de complicaciones hemorrágicas son completamente diferentes a lo que ocurre en la circulación anterior. Los esfuerzos hasta ahora se han enfocado por completo en los infartos de la circulación anterior. La explicación es que la frecuencia de los infartos de la circulación carotídea es mayor y la evolución en los casos de afección vertebrobasilar es completamente diferente, y es por eso que existe poca información para el manejo agudo.

En los casos de oclusión de la arteria basilar la historia natural es extremadamente pobre, con una mortalidad que varía de 83 a 91%. En los últimos años se ha sugerido el empleo de trombólisis intraarterial como tratamiento para estos casos y se han reportado múltiples casos aislados o pequeñas series de casos, donde la tasa de recanalización es de casi 60%, aunque con una alta incidencia de reestenosis, lo cual origina que muchas veces se requieran otras terapias, como la angioplastia y el uso de antitrombóticos.^{17,18}

De acuerdo con la compilación de los casos reportados, la mortalidad de los pacientes en los que no se consiguió la recanalización fue de 90%, en comparación con 31% en los pacientes donde se observó algún grado de recanalización. Los pronósticos favorables se relacionaron fuertemente con dicha recanalización. En la mayoría de los pacientes con recanalización la discapacidad fue de leve a moderada, comparada con menos de 14% de los pacientes en los que el vaso permaneció ocluido.

A pesar de que, en teoría, la ventana terapéutica para trombólisis en el territorio VB puede ser mayor, la tasa de transformación hemorrágica es menor en comparación con el territorio anterior. El porcentaje de complicaciones hemorrágicas después de trombólisis en el territorio VB es de 6.5, contra 8.3% del territorio anterior.

Algunos investigadores creen que los pacientes con infarto del tallo evidenciado en estudios de imagen no son candidatos a trombólisis, pero otros no han encontrado correlación entre estos hallazgos y la evolución clínica. Sin embargo, y por la experiencia que se tiene en la circulación anterior, deben considerarse los hallazgos de imagen si se decide realizar algún tipo de intervención.

Terapia combinada con trombólisis y antiagregantes intraarteriales en el infarto cerebral de la circulación posterior

Otras modalidades que se han explorado en los últimos años incluyen la combinación de la administración de rtPA con otras técnicas terapéuticas, especialmente de antagonistas de los receptores IIb-IIIa. El estudio FAST¹⁹ evaluó la combinación de rtPA con abciximab intravenoso más angioplastia transluminal percutánea con *stent* en pacientes con síntomas agudos del tallo cerebral y evidencia de

oclusión vertebrobasilar intracraneal. Se incluyeron pacientes con oclusión distal bilateral de arterias vertebrales en angiotomografía y angiografía, con preservación de reflejos del tallo cerebral. Se incluyeron únicamente 47 pacientes y el evento de desenlace primario fue la evolución clínica medida con la escala modificada de Rankin (favorable: de 0 a 3; desfavorable > 3). Se comparó el brazo de tratamiento FAST contra el grupo que únicamente recibió rtPA. Se observó un pronóstico favorable en 34% de los pacientes tratados con el protocolo FAST vs. 17% en los tratados con rtPA; la mortalidad fue de 38 vs. 68% y el sangrado intracraneal sintomático no fue diferente en ambos grupos (13 vs. 12%). Cuando estos resultados se compararon con la cohorte retrospectiva (rtPA) con el tratamiento combinado (FAST), se observó una tendencia hacia un mejor pronóstico clínico (FAST vs. rtPA: 34 vs. 17%), con una mortalidad significativamente más baja ($p = 0.006$). Los autores atribuyeron el beneficio del tratamiento combinado a un porcentaje de recanalización completa en el grupo FAST (45 vs. 22%) al hecho de que el tratamiento combinado fue eficaz para prevenir la reoclusión y a que el tratamiento combinado puede mejorar la microcirculación. A pesar de ello, estos resultados positivos no han sido reproducidos en otros estudios clínicos y el tamaño reducido de la muestra no permite obtener conclusiones claras. Por el momento se tendrá que esperar a que se tengan los resultados de futuros estudios en pacientes con afección de la circulación vertebrobasilar.

Técnicas mecánicas

Quizá lo más relevante en el uso de técnicas mecánicas para el tratamiento de infarto cerebral agudo sean los resultados de los estudios MERCI²⁰ y Multi-MERCI,²¹ que mostraron efectividad en las oclusiones agudas distales de la arteria carótida interna (ACI) y en las oclusiones proximales de la arteria cerebral media (ACM), con tasa de recanalización de 53 y 63%, con el uso de un dispositivo denominado MERCI, solo o en combinación con trombólisis intravenosa e intraarterial. La tasa de hemorragia sintomática ocurrió en 6% de los casos y el pronóstico funcional favorable (Rankin modificado ≤ 2) se observó principalmente en los pacientes con recanalización (39 vs. 3%); por desgracia, la tasa de mortalidad a 90 días, al igual que en otros estudios, fue de 30%.

El dispositivo MERCI (*Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia*) fue diseñado para retraer coágulos de las arterias cerebrales y ya se había probado su seguridad y eficacia en un estudio de embolectomía mecánica frente a controles históricos del estudio PROACT II. El estudio incluyó pacientes que se encontraban dentro de las tres primeras horas de evolución con contraindicación para trombólisis intravenosa y la embolectomía se realizó en las primeras ocho horas de evolución (el corte de tiempo se determinó de acuerdo con los resultados del

PROACT II). Los pacientes incluidos tenían NIHSS ≥ 10 . Otro detalle importante del estudio es que el promedio en la escala de NIHSS en los pacientes en el grupo de MERCI fue de 19, mientras que en los controles fue de 17, lo cual implica que se incluyeron pacientes gravemente enfermos en ambos estudios, lo que seguramente influye en los resultados de evolución clínica y mortalidad. Por otra parte, estos resultados reafirman que el restablecimiento de la perfusión cerebral no garantiza un pronóstico funcional favorable y la reperusión del tejido cerebral ya lesionado no mejorará el pronóstico, aunque sí puede incrementar la frecuencia de hemorragia.

El dispositivo MERCI RETRIEVER incluye una guía de nitinol (titanio) flexible que obtiene una forma helicoidal una vez que pasa a través de la punta del catéter guía.

En la práctica, el catéter guía se pasa en sentido distal al trombo, se retira el catéter y la configuración helicoidal se asume por la guía; entonces el coágulo es atrapado por la hélice y retirado del lecho vascular. Después de que la FDA aprobara el MERCI RETRIEVER, se han publicado diversos reportes de casos de isquemia cerebral secundaria a la oclusión extensa en la arteria carótida interna izquierda y en la arteria cerebral media, donde dicho dispositivo ha retraído con éxito los coágulos de la circulación intracraneal y extracraneal.

Otro abordaje que se recomienda en los pacientes donde no se observó éxito con el dispositivo MERCI es el uso de angioplastia²² o *stents* autoexpandibles.^{23,24} Las tasas de recanalización con el uso de balón han sido mayores de 89% y con el uso de *stents* han sido de 79% en series pequeñas de casos y en estudios no controlados. Por desgracia, esta alta frecuencia de recanalización no se correlaciona con la evolución funcional y los porcentajes de pacientes que evolucionan con Rankin ≤ 2 a los tres meses es menor de 50%.

Los reportes de revascularización agresiva de oclusiones de la ACI y en tándem de la ACM/ACI con el uso de *stent* y trombólisis intraarterial han demostrado ser factibles, aunque los resultados no han sido demostrados en estudios controlados, por lo que sólo se dispone de series con pocos pacientes.²⁴⁻²⁷ Los reportes de recanalización informados son de hasta 100%; sin embargo, la frecuencia de buen pronóstico funcional a 3 y 12 meses es de sólo 30 a 40%. Estos resultados muestran que es posible realizar dicho tipo de intervenciones, aunque confirman que la recanalización de los vasos no es igual al buen pronóstico funcional.

También se han hecho intentos por identificar los factores que incrementan el riesgo de complicaciones hemorrágicas y en ocasiones el pronóstico funcional. Algunos estudios indican que las oclusiones distales residuales, las oclusiones en tándem, la extensión del infarto cerebral medido con la escala tomográfica ASPECTS (*Alberta Stroke Program Early CT Score*), la hiperglucemia y la combinación de trombólisis intraarterial e intravenosa se asociaron con resultados negativos.^{26,28}

Otras estrategias

Una alternativa de tratamiento es la angioplastia transluminal percutánea (ATP) directa para la oclusión aguda a nivel del tronco de la ACM. Algunos autores consideran que esta alternativa es la primera opción en pacientes con factores de riesgo para complicaciones hemorrágicas, tales como signos tempranos de infarto en TAC o compromiso de arterias lenticuloestriadas. Se ha evaluado esta técnica por medio de estudios abiertos con controles retrospectivos y los resultados sugieren que puede ser, en manos experimentadas, un método seguro y efectivo para la oclusión aguda del tronco de la ACM, con porcentajes altos de recanalización (91.2%) y pocas complicaciones hemorrágicas (2.9%). La técnica se realiza a través de un catéter balón que es llevado hasta el sitio de la oclusión, donde se realiza una dilatación e insuflación de manera repetida hasta lograr la apertura de la arteria; después de cada insuflación se realizan controles angiográficos para evaluar las oclusiones embólicas distales.²⁹

Las nuevas estrategias de revascularización mecánica utilizan catéteres con microbalón³⁰ y otros dispositivos³¹ que pueden utilizarse para abrir el vaso en caso de persistencia de la oclusión después de la trombólisis IA o del uso del dispositivo MERCI.

Se requieren estudios controlados y prospectivos con estas modalidades terapéuticas. Por el momento, los autores de este capítulo consideran que debe incluirse como una terapia experimental y no debe usarse más allá de estudios clínicos que cuenten con la aprobación de un comité de ética.

REFERENCIAS

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1587.
2. **Qureshi AI:** Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms. *Lancet* 2004;363:804–813.
3. **Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AF, Pessini MS, Rowley HA et al.:** A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *Stroke* 1998;29:1–11.
4. **Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H et al.:** Intra-arterial pro-urokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA* 1999;282:2003–2011.
5. **Qureshi AI:** New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery* 2002;50:1405–1414.
6. **Ducrocq X, Bracard S, Taillandier L, Anxionnat R, Lacour JC et al.:** Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuro-radiol* 2005;32:26–32.

7. **Inoue T, Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T:** Japan Multicenter Stroke Investigator's Collaboration. A case-control analysis of intra-arterial urokinase thrombolysis in acute cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:225-228.
8. **Agawaal P, Kumar S, Hariharan S, Eshkar N, Verro P et al.:** Hyperdense middle cerebral artery sign: can it be used to select intra-arterial versus intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004;17:182-190.
9. **Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, Rasmussen P, Zaidat O et al.:** Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke* 2001;32:1365-1369.
10. **Adams H, del Zoppo G, Alberts M, Bhatt D, Brass L et al.:** Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. A guideline from the AHA, ASASC, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcome in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655-1711.
11. **Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA:** Combined intravenous and intra-arterial rtPA versus intra-arterial therapy for acute ischemic stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) bridging trial. *Stroke* 1999;30:2598-2605.
12. **Tomsick T, Broderick JP, Pacioli AP:** Combined IV-IA rtPA treatment in major acute ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:359.
13. The IMS Study Investigators Combined Intravenous and Intra-Arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904-911.
14. **Khatri P, Neff J, Broderick JP, Khoury JC, Carrozzella J et al., for the IMS-I Investigators:** Revascularization end-points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke* 2005;36:2400-2403.
15. **King S, Khatri P, Carrozzella J, Spilker J, Broderick J et al., for the IMS & IMS II Investigators:** Anterior cerebral artery emboli in combined intravenous and intra-arterial rtPA treatment of acute ischemic stroke in the IMS I and II Trials. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1890-1894.
16. **Pelz D, Levy E, Hopkins N:** Advances in interventional neuroradiology 2007. *Stroke* 2008;39:268-272.
17. **Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, Gerray RP, Fitt G et al.:** Results of a multicentre, randomized controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:12-17.
18. **Brandt T, von Kummer R, Muller-Kuppers M:** Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27:875-881.
19. **Ecker B, Korck C, Thomalla G, Kucinski T, Grzyska U et al.:** Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional pTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study. *Stroke* 2005;36:1160-1165.
20. **Kim D, Jahan R, Starkman S, Abolian A, Kidwell CS et al.:** Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *Am J Neuroradiol* 2006;27:2048-2052.
21. **Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, Liebeskind DS, Smith WS, MERCI and Multi MERCI Writing Committee:** Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCI and multi MERCI Part I trials. *Stroke* 2007;38:1274-1280.
22. **Lum C, Stys PK, Hogan MJ, Nguyen TB, Srinivasan A et al.:** Acute anterior circulation stroke: recanalization using clot angioplasty. *Can J Neurol Sci* 2006;33:217-222.

23. **Sauvageau E, Samuelson, Levy EI, Jeziorski AM, Mehta RA et al.:** Middle cerebral artery stenting for acute ischemic stroke after unsuccessful MERCI retrieval. *Neurosurgery* 2007;60:701–706.
24. **Lavallee PC, Mazighi M, Saint-Maurice JP, Mesequer E, Abboud H et al.:** Stent-assisted endovascular thrombolysis versus intravenous thrombolysis in internal carotid artery dissection with tandem internal carotid and middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2007;38:2270–2274.
25. **Suh DC, Kim JK, Choi CG, Kim SJ, Pyun HW et al.:** Prognostic factors for neurologic outcome after endovascular revascularization of acute symptomatic occlusion of the internal carotid artery. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1167–1171.
26. **Wang H, Wang D, Fraser K, Swischuk J, Elwood P:** Emergent combined intracranial thrombolysis and carotid stenting in the hyperacute management of stroke patients with severe cervical carotid stenosis. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1162–1166.
27. **Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ et al.:** Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *Am J Neuroradiol* 2007;28:815–822.
28. **Vora NA, Gupta R, Thomas AJ, Horowitz MB, Tayal AH et al.:** Factors predicting hemorrhagic complications after multimodal reperfusion therapy for acute ischemic stroke. *Am J Neuroradiol* 2007;28:1391–1394.
29. **Yoneyama T, Nakano S, Kawano H, Iseda T, Ikeda T et al.:** Combine direct percutaneous transluminal angioplasty and low-dose native tissue plasminogen activator therapy for acute embolic middle cerebral artery trunk occlusion. *Am J Neuroradiol* 2002;23:277–281.
30. **Ikushima I, Ohta H, Hirai T, Yokogami K, Miyahara D et al.:** Balloon catheter disruption of middle cerebral artery thrombus in conjunction with thrombolysis for the treatment of acute middle cerebral artery embolism. *Am J Neuroradiol* 2007;28:513–517.
31. **Kerber CW, Wanke I, Bernard J, Woo HH, Liu MW et al.:** Rapid intracranial clot removal with a new device: the alligator retriever. *Am J Neuroradiol* 2007;28:860–863.

Agentes antiagregantes plaquetarios en la prevención del infarto cerebral no cardioembólico

PATOGÉNESIS DE LA TROMBOSIS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS

La isquemia cerebral se debe muchas veces a la oclusión arterial de los vasos sanguíneos intracraneales o extracraneales por un trombo o un émbolo. El sitio de lesión inicial se localiza con mayor frecuencia en los vasos extracraneales, en especial la arteria carótida interna, y la causa más común es la enfermedad aterosclerosa.

Al analizar el proceso de aterotrombosis se sabe que el proceso hemostático se activa sobre una superficie vascular dañada. La activación de las plaquetas sobre la pared de una arteria enferma es un paso inicial en la formación del trombo arterial en ausencia de estasis vascular. El trombo se forma sobre una placa aterosclerosa arterial y puede causar embolia en las arterias cerebrales desde un origen más proximal, como la arteria carótida. Puesto que la activación plaquetaria es el paso inicial cardinal en el desarrollo de un gran número de casos de isquemia cerebral, la terapéutica dirigida contra los mecanismos dependientes de la activación plaquetaria en el proceso de hemostasis ha demostrado su utilidad en la prevención de la isquemia cerebral asociada con aterosclerosis.

Los émbolos intracraneales pueden estar constituidos por diferentes materiales, entre los que destacan plaquetas, cristales de colesterol y fragmentos de placa aterosclerosa. En los dos últimos casos la terapéutica antiagregante plaquetaria no es útil. El embolismo cerebral debido a trombos intracardiacos o valvulares en pacientes con arritmias, valvulopatía o aneurismas ventriculares cardiacos

representa una patogénesis diferente de formación de trombos, relacionada esencialmente con estasis vascular y no con activación plaquetaria. En estos casos, los principales componentes del trombo son la fibrina y los eritrocitos. La anticoagulación es el tratamiento de elección en estos casos. En resumen, los agentes antiplaquetarios son efectivos en la profilaxis de algunos mecanismos de producción de la isquemia cerebral.

El enfoque racional sobre la patogénesis de la trombosis arterial cerebral debe incluir el análisis de la función plaquetaria, la función endotelial y la contribución de otras células sanguíneas o componentes plasmáticos. Las anomalías de cualquiera de estos sistemas pueden inducir hacia un estado protrombótico.

Papel del endotelio vascular en la hemostasis y la trombosis

El endotelio vascular es una superficie totalmente compatible con la sangre, en vista de su falta de reactividad hacia las células sanguíneas. Además, la superficie endotelial en contacto con las células sanguíneas no sólo no activa el proceso hemostático, sino que promueve la fluidez sanguínea mediante diferentes mecanismos. En primer lugar, las células endoteliales están cargadas negativamente y, por lo tanto, repelen a las plaquetas cargadas también negativamente, así como a los eritrocitos y los leucocitos. El endotelio secreta sustancias antiplaquetarias con propiedades vasodilatadoras, como prostaciclina, factor relajante derivado del endotelio (FRDE) que ha sido identificado como óxido nítrico y enzimas que metabolizan el adenosín difosfato (ADP). La superficie de las células endoteliales es rica en sulfato de heparán, que activa la antitrombina III para inhibir la formación de trombina y otras proteasas con actividad procoagulante (figura 6-1). Las células endoteliales también sintetizan trombomodulina, una proteína que se une a la trombina y altera la especificidad de su sustrato, por lo que cesa la activación de la coagulación además de activar la proteína C, un anticoagulante natural. Asimismo, el endotelio participa activamente en el inicio y la potenciación de la fibrinólisis. Las células endoteliales secretan activadores del plasminógeno y de inhibidor del activador del plasminógeno; su síntesis está regulada por la trombina y los factores de crecimiento. Estas actividades profibrinolíticas del endotelio vascular contribuyen al control de la trombosis, favoreciendo la “limpieza” de trombos incipientes y de los factores de coagulación activados.

En contraste con las funciones del endotelio intacto, el endotelio dañado pierde sus propiedades tromborresistentes. La producción de prostaciclina, FRDE y trombomodulina es suprimida, se producen cantidades mayores de inhibidor del activador del plasminógeno y el endotelio favorece la unión y la activación de factores procoagulantes plasmáticos. El endotelio alterado también se vuelve

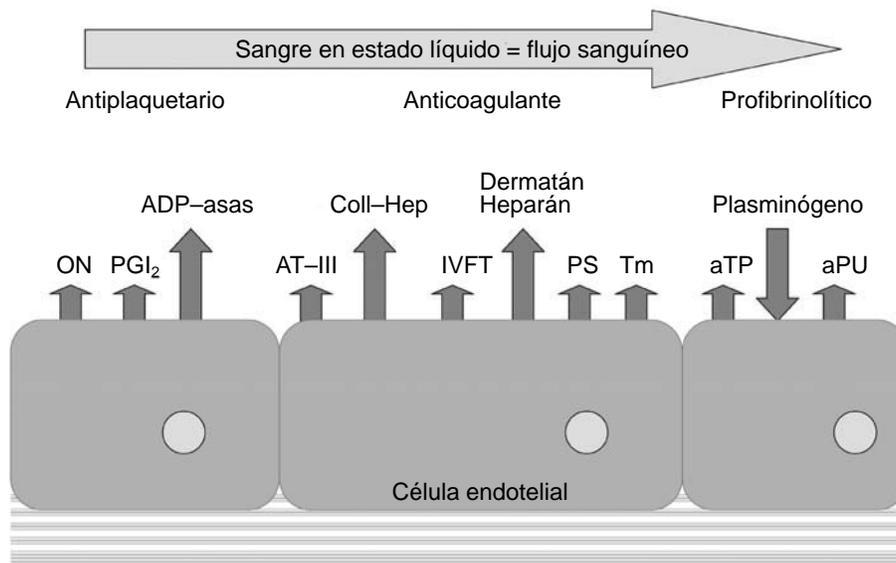


Figura 6-1. El endotelio como estructura funcional secreta sustancias que favorecen el mantenimiento del estado líquido de la sangre. El endotelio secreta sustancias antiplaquetarias con propiedades vasodilatadoras como prostaciclina, factor relajante derivado del endotelio (FRDE), óxido nítrico y enzimas que metabolizan el adenosín-difosfato (ADP). La superficie de las células endoteliales es rica en sulfato de heparán, que activa a la antitrombina III para inhibir la formación de trombina y otras proteasas con actividad procoagulante. Las células endoteliales también sintetizan trombomodulina, una proteína que se une a la trombina y altera la especificidad de su sustrato, por lo que cesa la activación de la coagulación además de activar a la proteína C, un anticoagulante natural. Además, el endotelio participa activamente en el inicio y en la potenciación de la fibrinólisis. Las células endoteliales secretan activadores del plasminógeno e inhibidor del activador del plasminógeno; su síntesis está regulada por la trombina y factores de crecimiento. Estas actividades profibrinolíticas del endotelio vascular contribuyen al control de la trombosis favoreciendo la "limpieza" de trombos incipientes y de factores de coagulación activados. (Cortesía del Dr. Abraham Majluf. México, D. F.)

© Editorial Añil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

adhesivo a los leucocitos, desarrollando receptores específicos de adhesión a estas células. Todos estos fenómenos producen una alteración en la función de las células endoteliales, potencian la producción local de trombina, disminuyen la fibrinólisis local y favorecen la trombosis. Por su parte, la trombina (la enzima terminal de la cascada de la coagulación) es por sí misma un potente activador de plaquetas.³

Los receptores de factores de la coagulación aparecen en las células endoteliales cuando éstas son expuestas a factor de necrosis tumoral, endotoxinas o interleucinas.¹ Las células endoteliales son estimuladas para la generación de fibrina.

El depósito de fibrina es especialmente pronunciado en los sitios de fricción baja, lo cual indica que el flujo turbulento o la estasis aumentan la tendencia trombótica en la superficie luminal de las células endoteliales activadas.

Participación de las plaquetas en la hemostasis y la trombosis

Las plaquetas son fragmentos anucleados de megacariocitos que después de su maduración en la médula ósea entran en el torrente sanguíneo, donde circulan entre 7 y 10 días. Las plaquetas circulantes están “cargadas” con sustancias vasoactivas y normalmente no reactivas a otras plaquetas, endotelio vascular u otros elementos sanguíneos. Cuando son activadas se adhieren a la superficie, se agregan en grupos que ocluyen directamente pequeñas heridas y liberan su contenido de sustancias vasoactivas (figura 6–2).

La principal causa de activación plaquetaria es la interrupción en la continuidad de la superficie endotelial con exposición de los componentes subendoteliales.

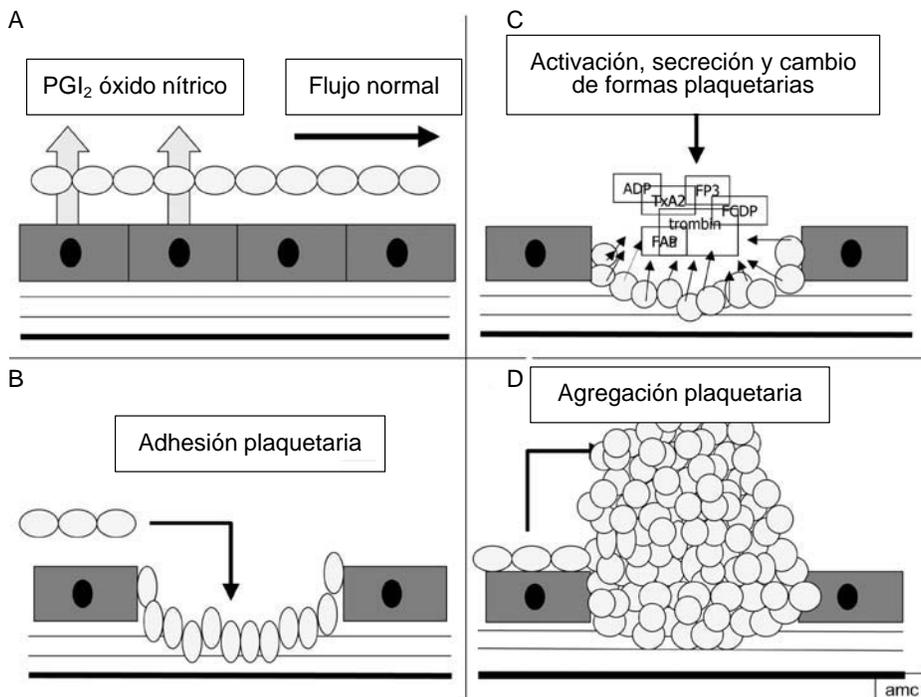


Figura 6–2. Papel de las plaquetas en la formación del trombo. Procesos de activación, adhesión y agregación plaquetaria en respuesta al daño endotelial.

Las principales causas de daño endotelial son trauma directo (heridas), flujo sanguíneo alterado o inflamación; pero el contacto de las plaquetas con superficies extrañas, como en el caso de la bomba de circulación extracorpórea o de prótesis valvulares, puede conducir a la activación plaquetaria. El endotelio vascular intacto normalmente es no trombogénico; sin embargo, su sustrato es rico en colágena y fibronectina, sustancias que favorecen la activación plaquetaria. El proceso de activación plaquetaria después del contacto con un estímulo adecuado contiene una serie de pasos secuenciales que son sensibles a diferentes intervenciones farmacológicas. Estos pasos incluyen adhesión, diseminación, agregación, liberación y retracción del coágulo.

Las plaquetas responden a una variedad de estímulos fisiológicos y patológicos. Entre los estímulos fisiológicos para la activación plaquetaria se incluyen ADP, epinefrina, serotonina, colágena, vasopresina y trombina. Los estímulos patológicos incluyen turbulencia vascular, hipotonicidad, superficies extrañas, células tumorales, virus y bacterias. Los estímulos débiles, como serotonina o epinefrina, las bajas concentraciones de estímulos fuertes, la colágena o la trombina causan agregación plaquetaria reversible, que debe disparar la liberación de agonistas plaquetarios endógenos, tales como ADP o tromboxano A₂, con el fin de llevar a una agregación irreversible a la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios.

Los estímulos fuertes inducen directamente la agregación sin la mediación de agonistas derivados de las plaquetas.

Adhesión

La adhesión es el primero y uno de los más importantes pasos en la activación plaquetaria. Las plaquetas se adhieren rápidamente a través de receptores de membrana específicos a la colágena o a la fibronectina localizadas en la región subendotelial y expuestas después del daño endotelial. Los principales receptores incluyen glucoproteínas, integrina o selectina. Las integrinas plaquetarias, que son importantes en la hemostasis y la trombosis, incluyen GP Ia, un receptor de colágena; GP IIb, un receptor del factor de von Willebrand; el complejo GP IIb/IIIa, un receptor para fibrinógeno, fibronectina y factor de von Willebrand; y GP TV, un receptor para trombospondina, una proteína crucial para la agregación plaquetaria irreversible.

Las plaquetas adherentes casi siempre forman rápidamente pseudópodos, que se diseminan en una capa única sobre la superficie vascular dañada y, dependiendo de la intensidad del estímulo, reclutan otras plaquetas para agregarlas y liberar sustancias vasoactivas y estimuladoras de las plaquetas.

Un componente muy importante para la adhesión plaquetaria es la presencia del factor de von Willebrand.

Agregación plaquetaria

En este proceso los grupos de plaquetas forman un “trombo blanco” que cura la hemorragia de pequeños vasos lesionados. La agregación plaquetaria ocurre a través de tres diferentes vías fisiológicas que son controladas y responden de distinta manera a los medicamentos antiplaquetarios.

La primera vía involucra una activación plaquetaria inicial por estímulos que causan la liberación de ADP desde los gránulos densos de la plaqueta e induce la generación de tromboxano A₂. Tanto el ADP como el TXA₂ aumentan en gran medida el proceso de agregación y el reclutamiento de plaquetas hasta entonces no activadas. Esta vía de activación depende de la liberación normal de sustancias vasoactivas plaquetarias, así como de la actividad normal de la enzima ciclooxigenasa. Esta vía es bloqueada por el ácido acetilsalicílico (AAS) y los fármacos afines.

La segunda vía de agregación plaquetaria depende del ADP, que puede derivarse de un origen extraplaquetario (eritrocitos) y que se agrega directamente a las plaquetas sin requerir la generación de TXA₂. Por lo tanto, esta vía opera en presencia de AAS.

La tercera vía es iniciada por la trombina a través de estimulación directa de la fosfolipasa A y C, y produce agregación irreversible y liberación independiente del metabolismo del ácido araquidónico, por lo que no se afecta con el uso de AAS. Además, el factor activador plaquetario, que es producido por los leucocitos o por el endotelio dañado, activa directamente a las plaquetas también mediante un mecanismo insensible al AAS.

Desde el punto de vista práctico, la existencia de estas múltiples vías de agregación plaquetaria evidencia que los fármacos que inhiben sólo una vía (p. ej., AAS) puede ser que inhiban también la activación plaquetaria sólo en situaciones donde la actividad del TXA₂ exista de manera predominante. Los únicos agentes que inhiben las tres vías de activación plaquetaria son los que bloquean la expresión del receptor de membrana GP IIb/IIIa en la superficie de la plaqueta. Los sistemas de trombosis experimental han mostrado que los anticuerpos al receptor GP IIb/IIIa tienen un potente efecto antitrombótico e inducen un estado trombotico temporal.

La agregación plaquetaria parece estar aumentada en numerosas situaciones donde ha ocurrido un evento vascular agudo. Múltiples factores parecen aumentar la agregación plaquetaria, incluido el estrés, la elevación de lípidos plasmáticos y ácidos grasos libres, y el tabaquismo.

El aumento de catecolaminas —aunque débiles agonistas plaquetarios directos— incrementa la agregación plaquetaria y puede oponer el efecto antiplaquetario natural de agentes como la prostaciclina y contrarrestar algunos efectos del AAS.

Reacción de liberación plaquetaria

Por lo general esta reacción acompaña e incrementa la etapa de agregación plaquetaria y de sus efectos. Las plaquetas contienen diferentes tipos de gránulos ricos en sustancias que participan en el proceso de coagulación sanguínea y reparación de heridas. Los gránulos son funcionalmente distinguidos por el contenido, así como por la facilidad con que liberan su contenido. Los gránulos se clasifican en densos, alfa, lisosomas y peroxisomas. Los gránulos densos liberan su contenido después de que la plaqueta es expuesta a estímulos débiles (ADP, serotonina y calcio). Los gránulos alfa se liberan ante estímulos más potentes (fibrinógeno, fibronectina, factor von Willebrand, trombospondina, factor V de coagulación y factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o FCDP). Los lisosomas contienen proteasas y los peroxisomas contienen catalasa.

Las sustancias vasoactivas adicionales no son almacenadas en los gránulos, sino que son sintetizadas y liberadas inmediatamente durante la activación plaquetaria. La mayoría de estas sustancias son metabolitos del ácido araquidónico, entre las que se incluye el TXA₂.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS EN LA PREVENCIÓN DE ISQUEMIA CEREBRAL

Ácido acetilsalicílico

En 1968 se estableció que el AAS prolongaba el tiempo de hemorragia y que este efecto se debía a una depresión de la agregación plaquetaria. En 1971 dichos efectos fueron atribuidos a su capacidad para inhibir irreversiblemente la enzima plaquetaria ciclooxigenasa, previniendo la formación de TXA₂. El AAS acetila irreversiblemente el sitio activo de la ciclooxigenasa. Puesto que las plaquetas no llevan a cabo el proceso de síntesis de proteínas, no pueden formar nueva ciclooxigenasa durante el tiempo que permanecen en la circulación y, por lo tanto, una vez tratada con AAS no pueden generar más TXA₂.⁴

El AAS se absorbe rápidamente después de la administración oral y alcanza niveles plasmáticos máximos a los 30 min. Es rápidamente desacetilada en el hígado, liberando salicilato, que tiene un escaso efecto antiagregante. Después de una dosis oral de AAS se nulifican los niveles sanguíneos a las tres horas. Sin embargo, puesto que la ciclooxigenasa es inactivada por el AAS a los pocos minutos, aun una breve exposición de las plaquetas al AAS es suficiente para producir un efecto máximo. Las dosis altas o frecuentes de AAS pueden asociarse con mayores efectos adversos, especialmente gastrointestinales. No obstante, la inhibición

del TXA2 fue significativamente menor (17%) después de dosis de 20 a 40 mg, en comparación con 325 mg al día. Para evitar la producción de TXA2 es necesario que se inhiba al menos 95% de este metabolito.

En contraste con su rápido y potente efecto sobre la agregación plaquetaria, el AAS no altera la adhesión de las plaquetas a las superficies vasculares, no disminuye la secreción de factores de crecimiento desde las plaquetas y tampoco inhibe la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas desde los monocitos o el endotelio dañado, por lo que queda claro que el AAS tiene efectos antitrombóticos, pero no previene la progresión de la aterosclerosis. Además, el AAS inhibe sólo una de las tres vías de activación plaquetaria. El AAS fue aprobado en 1980 por la *Food and Drug Administration* de EUA para la prevención de isquemia cerebral transitoria y de infarto cerebral. En numerosos estudios controlados ha mostrado eficacia en la disminución de los puntos terminales vasculares, con cifras que oscilan desde 20% para el infarto cerebral o infarto agudo del miocardio hasta 40 a 50% para la progresión de la angina inestable.

Prevención primaria

Los estudios sobre prevención primaria en varones comprenden el Estudio Americano, que incluyó a 22 071 médicos, la mitad de los cuales recibieron AAS (325 mg) cada tercer día durante cinco años y la mitad placebo en forma doble ciego. En los casos que recibieron AAS hubo una reducción de 44% en el infarto del miocardio no fatal. De los 378 casos de infarto del miocardio sólo 37% recibieron AAS ($p < 0.0002$). No hubo diferencias en cuanto al infarto cerebral.⁵ El Estudio Británico fue más pequeño y menos estricto que el Estudio Americano. Un tercio de los 5 319 médicos varones recibieron AAS, aunque ellos podían tomar también una tableta de AAS de 300 mg con capa entérica si lo deseaban. No hubo diferencias en la evolución de eventos vasculares; sin embargo, en el grupo de pacientes que recibieron AAS hubo menos ataques de isquemia cerebral transitoria.⁶ Con base en el anterior estudio parecería probable que el AAS es benéfico en la prevención primaria del infarto del miocardio, pero su utilidad en la prevención primaria del infarto cerebral y muerte vascular requiere futuros estudios. El estudio denominado *Women Health Study* (WHS) recientemente reportó una reducción de 17% en el riesgo de enfermedad vascular cerebral (EVC) con dosis de Aspirina® de 100 mg. En este estudio no se demostró utilidad en cuanto a la prevención del infarto del miocardio.

El estudio ARRIVE (*Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events*) es un estudio multinacional (cinco países), doble ciego, aleatorizado, placebo-controlado, que se está realizando con el objeto de valorar el ácido acetilsalicílico en dosis bajas (100 mg diarios) y observar su efecto en la reducción de ataque cardíaco inicial fatal y no fatal, y de evento vascular cerebral (prevención primaria en

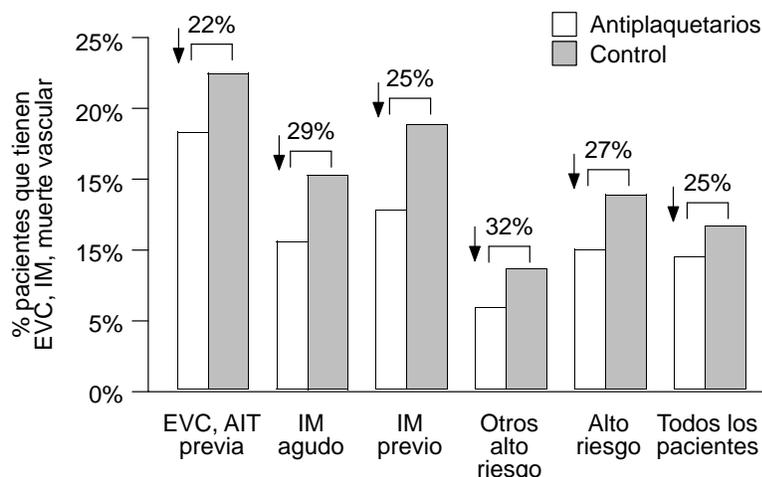


Figura 6-3. Resultados del *Antiplatelet Trialist Collaboration* respecto a la prevención secundaria de eventos vasculares con ácido acetilsalicílico. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994;308:81-106.*

eventos cardiovasculares) en pacientes con riesgo moderado para enfermedad cardiovascular; inició en el año 2007, y se pretende hacer un seguimiento de cinco años en una población aproximada de 12 000 pacientes.

Prevención secundaria

La eficacia y la seguridad de la Aspirina® han sido evaluadas en distintos grupos de pacientes que incluyen desde personas aparentemente sanas con bajo riesgo vascular hasta pacientes de alto riesgo, como los que presentan infarto del miocardio o infarto cerebral previos. El estudio *Antiplatelet Trialist Collaboration* analizó en forma de metaanálisis 145 estudios de prevención secundaria con AAS. Los resultados mostraron una reducción de riesgo de 25% para infarto del miocardio, infarto cerebral no fatal o muerte vascular, y una reducción de 22% para infarto cerebral no fatal aislado (figura 6-3).⁸ El AAS previene al menos entre 10 y 20 eventos vasculares fatales y no fatales por cada 1 000 pacientes tratados.

El mismo metaanálisis referido demuestra que el tratamiento a largo plazo con dosis bajas de Aspirina® duplica el riesgo de sufrir una hemorragia mayor (especialmente gastrointestinal). En pacientes adultos esto corresponde a un aumento absoluto de complicaciones hemorrágicas entre 1 y 2 hemorragias mayores por cada 1 000 pacientes tratados con dosis bajas de Aspirina® durante un año.⁹ Existe también un aumento de hemorragias cerebrales entre 1 y 2 pacientes por cada 10 000 casos tratados. Hay evidencia de que las dosis de 300 mg de AAS producen menos efectos adversos gastrointestinales que las dosis de 1 200 mg.

En el estudio CURE se demostró que los pacientes que recibían dosis menores de 100 mg tenían una frecuencia menor de complicaciones hemorrágicas graves.

Los efectos antitrombóticos de un rango de dosis de Aspirina® se han comparado con los de los grupos controles no tratados en diversas condiciones de trombosis vasculares. Las dosis han variado entre 50 y 1 500 mg/día. La Aspirina® ha mostrado eficacia en angina inestable, puentes aortocoronarios, profilaxis en válvulas protésicas cardíacas, *shunts* arteriovenosos para hemodiálisis, isquemia cerebral transitoria, infarto cerebral y policitemia severa.

En conclusión, la saturabilidad del efecto antiplaquetario de la Aspirina® en dosis bajas, la falta de relación dosis–respuesta en estudios clínicos que evalúan su efecto antitrombótico y la dependencia de dosis y efectos adversos apoyan el uso de dosis bajas de Aspirina® (de 50 a 100 mg) en la prevención de eventos vasculares.¹²

Resistencia al ácido acetilsalicílico

En 1993 Helgason y col. describieron la inadecuada inhibición de la agregación plaquetaria por el AAS en un pequeño grupo de pacientes con EVC.¹³ Desde entonces se han sido publicados numerosos trabajos sobre la denominada “resistencia a la Aspirina®”.¹⁴ El término resistencia se ha utilizado para describir la incapacidad de la Aspirina® para producir una respuesta medible en pruebas *ex vivo* de función plaquetaria, inhibir la biosíntesis de TXA2 *in vivo* o proteger a los pacientes de trombosis recurrente.¹⁵ El mismo fenómeno se ha descrito para el clopidogrel, que es una tienopiridina y tiene un mecanismo de acción totalmente diferente del AAS.¹⁶

La dosis diaria de Aspirina® actualmente recomendada por todas las guías internacionales representa una dosis de 3 a 10 veces la mínima requerida del fármaco necesario para inactivar la COX–1 plaquetaria en dosis diarias repetidas (de 20 a 30 mg). Este exceso puede permitir que las variaciones interindividuales, como absorción del fármaco, peso corporal y cuenta plaquetaria, entre otros, permitan su adecuado funcionamiento. El mejor reconocimiento de los factores que pueden interferir con el efecto deseado de las antiplaquetarios, como interacciones medicamentosas, en especial antiinflamatorios no esteroideos, puede resultar en un mejor resultado de eficacia.¹⁷

En vista de que el efecto de supresión del TXA2 con AAS es consistente, los denominados *European Society of Cardiology Task Force on Antiplatelet Agents* y *Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis* recomiendan no realizar pruebas de función plaquetaria en pacientes que reciben AAS.¹⁸

En opinión de los expertos, no hay bases científicas para cambiar el tratamiento antitrombótico ante una evidente “falla”, como tampoco se puede asegurar que

un segundo evento vascular en el mismo paciente refleje la misma secuencia fisiopatológica que originó el primero. Tampoco existen pruebas de que el cambio de medicamento sea una estrategia más efectiva. El mayor conocimiento de los factores que pueden interferir con el efecto antiplaquetario deseado, particularmente las indeseables interacciones con algunos agentes antiinflamatorios no esteroideos, podría resultar en una menor recurrencia.^{19,20}

Algunos autores opinan que no existen pruebas suficientes para considerar que la “resistencia a la Aspirina®” deba ser hoy la explicación de la recurrencia de eventos vasculares. Sin embargo, recientemente Krasopoulos y col. publicaron un metaanálisis de 20 estudios con un total de 2 093 pacientes y concluyeron que los pacientes con resistencia a la Aspirina® están en mayor riesgo de sufrir eventos vasculares recurrentes.²¹

Clopidogrel

El clopidogrel es un antagonista del receptor plaquetario de ADP que actúa por inhibición directa de la unión del ADP con su receptor y la subsecuente activación por él, mediada de la glucoproteína IIb/IIIa.

Los mecanismos de acción antiplaquetaria del clopidogrel y la ticlopidina son similares.

El metabolito activo del clopidogrel se une de manera irreversible con el receptor de baja afinidad de la membrana de la superficie plaquetaria, reduciendo el efecto inhibitorio del ADP sobre la adenilciclase plaquetaria estimulada por las prostaglandinas.

No hay un efecto sobre el receptor de alta afinidad de ADP que media el cambio de forma de la plaqueta.

Existe una inhibición de la liberación inducida por ADP del contenido de los gránulos densos (ADP, calcio y serotonina) y del contenido de los gránulos alfa (fibrinógeno y trombospondina), los cuales participan en la amplificación de la agregación plaquetaria.

El clopidogrel bloquea la unión del fibrinógeno con el complejo de la glucoproteína IIb/IIIa, pero no tiene un efecto directo sobre el mismo complejo IIb/IIIa clopidogrel; a diferencia del AAS, no presenta un efecto inhibitorio sobre la ciclooxigenasa y sobre la síntesis de TXA₂.²²

El clopidogrel es rápidamente absorbido después de la administración oral de dosis repetidas de 75 mg, con niveles circulantes del principal metabolito circulante cerca de una hora después de la toma. La farmacocinética del principal metabolito circulante es lineal (las concentraciones plasmáticas aumentan en proporción con la dosis).

Los principales metabolitos circulantes de clopidogrel se unen reversiblemente a las proteínas del plasma (98 y 94%, respectivamente).

Metabolismo y eliminación

El clopidogrel sufre una rápida hidrólisis hacia su derivado de ácido carboxílico. La vida media de eliminación del principal metabolito fue de 11.4% y otros motivos de suspensión circulante ocurrieron ocho horas después de la administración única y repetida.

Estudios de prevención de isquemia cerebral

Clopidogrel Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events

Es uno de los más grandes estudios jamás realizados en medicina, que reclutó a más de 19 000 pacientes.²³ Los investigadores del estudio decidieron incluir tres tipos de pacientes: con infarto del miocardio, con infarto cerebral y portadores de enfermedad vascular periférica. El motivo de esto fue el de considerar la enfermedad aterosclerosa como una entidad única. Por lo tanto, fue el primer estudio de un agente antiplaquetario que incluyó este abordaje de pacientes.

El *Clopidogrel Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events* (CAPRIE) comparó el uso de 75 mg/día de clopidogrel con 325 mg de AAS. Los objetivos primarios del estudio consistieron en evaluar la eficacia relativa del clopidogrel y del AAS para reducir el riesgo combinado de infarto cerebral, infarto del miocardio o muerte vascular entre pacientes sobrevivientes de infarto cerebral o del miocardio reciente, o portadores de enfermedad arterial periférica. Además, se evaluó la seguridad y la tolerabilidad de ambos medicamentos.

Análisis primario. El análisis primario de eficacia se basó en la aparición del primer evento del grupo combinado de infarto cerebral, infarto del miocardio y muerte vascular.

Resultados

Población de pacientes. Se reclutaron 19 185 pacientes, para formar la población con intención de tratar. La duración promedio del tratamiento fue de 1.6 años, lo cual sumó un total de 36 731 pacientes/años en riesgo. La adherencia al tratamiento fue de 91% y la frecuencia de discontinuación fue de 21% en cada grupo. La frecuencia de pacientes que lo descontinuaron en cada grupo incluyó retiro del consentimiento (4.7%), uso de medicamentos contraindicados (2.4%), falta de adherencia (1.8%) y otros (0.8%). Los dos grupos de tratamiento fueron equiparables en cuanto a características basales, como edad, género, raza y factores de riesgo cardiovasculares. Los principales factores de riesgo fueron hipertensión arterial (50%), hipercolesterolemia (40%), tabaquismo activo (30%) y diabetes (20%).

El análisis primario de eficacia fue por intención de tratar; es decir, analizando a todos los pacientes asignados con un grupo de tratamiento, independientemente

Cuadro 6-1. CAPRIE. Eventos de evolución primarios

Tratamiento	EVC		IM		Otras muertes vasculares	Eventos totales	Frecuencia de eventos por año
	No fatal	Fatal	No fatal	Fatal			
Clopidogrel	405	33	226	49	226	939	5.32
Aspirina®	430	32	270	63	226	1 021	5.83

Reducción de riesgo relativo de 8.7% ($p = 0.043$). Resultados de los eventos finales primarios en el estudio CAPRIE. Otras muertes vasculares incluyeron embolismo pulmonar; insuficiencia cardíaca; muerte después de cirugía vascular, procedimiento o amputación; muerte después de infarto visceral o de extremidad; muertes debidas al evento calificador, infarto cerebral o infarto del miocardio. Cualquier muerte súbita fue considerada vascular a menos que la autopsia demostrara lo contrario. Fuente: *Lancet* 1996;348:1329-1339.

de haber tomado o no el fármaco; y estuvo basado en la incidencia de aparición de infarto cerebral, infarto del miocardio o muerte vascular (lo que ocurriera primero). En el grupo con clopidogrel hubo 939 eventos en 17 636 pacientes/año en riesgo, con una frecuencia promedio de 5.32%. En el grupo con AAS hubo 1 021 eventos en 17 519 pacientes/año en riesgo, con una frecuencia promedio de 5.83%.

La reducción del riesgo relativo estimada en un modelo de riesgo proporcional de Cox fue de 8.7% a favor de clopidogrel (cuadro 6-1).

Para los pacientes con infarto cerebral como evento calificador, la frecuencia de eventos primarios (infarto cerebral, miocárdico o muerte vascular) por año en el grupo con clopidogrel fue de 7.15%, en comparación con 7.71% en el grupo con AAS, con una reducción del riesgo relativo de 7.3% a favor del clopidogrel, la cual no fue significativa en el análisis secundario.

En cuanto a las complicaciones hematológicas, el monitoreo estricto de los primeros 1 000 pacientes en busca de neutropenia y trombocitopenia demostró sólo seis casos de neutropenia severa, de los cuales cuatro recibían clopidogrel y dos AAS. Dos de los 9 599 pacientes que recibieron clopidogrel tuvieron cuentas de neutrófilos con cifras de cero.

La incidencia de púrpura en los pacientes que recibían clopidogrel y AAS fue de 5.3 y 3.7%, respectivamente.

No hubo diferencia en cuanto a la frecuencia de trombocitopenia (0.23% en cada grupo).

En el año 2000 se publicó en el *New England Journal of Medicine* un reporte de 11 pacientes que desarrollaron púrpura trombocitopénica trombótica relacionada con la administración de clopidogrel. El análisis detallado de esta serie mostró que la asociación existe; sin embargo, no en todos los casos quedó claro si el clopidogrel la produjo, en vista de que varios de los pacientes tomaban otros fármacos con este riesgo potencial. La frecuencia potencial de esta complicación fue de 1 por cada 3 millones.²⁴

El CAPRIE fue el primer estudio de algún medicamento antiplaquetario que incluyó a pacientes con infarto cerebral, infarto del miocardio y enfermedad arterial periférica. Los resultados del CAPRIE indican que el clopidogrel tiene un buen perfil de riesgo y beneficio, y demostró eficacia en comparación con dosis estándar de AAS (325 mg).

Clopidogrel más Aspirina®

La eficacia de la combinación de Aspirina® más clopidogrel en pacientes con angina inestable quedó demostrada en el estudio CURE, donde en pacientes con síndrome coronario sin elevación del segmento ST la adición de clopidogrel (300 mg en carga y posteriormente 75 mg/día) más AAS produjo una reducción de riesgo relativo de 20% de eventos vasculares en el grupo de pacientes con terapia dual. En este estudio la terapia combinada se relacionó con un incremento significativo en el número de pacientes con complicaciones hemorrágicas mayores (3.7 vs. 2.7%, $P = 0.001$).

En contraste con el estudio CURE, en el estudio MATCH (*Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients*) se comparó la eficacia de la combinación de Aspirina® más clopidogrel vs. clopidogrel. Un total de 7 599 pacientes con EVC o AIT recientes y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional fueron asignados a recibir 75 mg de clopidogrel o la combinación de clopidogrel en dosis de 75 mg y de Aspirina® en dosis de 75 mg durante 18 meses.²⁵

La terapia combinada no alcanzó superioridad sobre la monoterapia con clopidogrel (eventos finales primarios en 15.7 vs. 16.7%, RRR 6.4%, $P = 0.24$).

La terapia combinada duplicó la frecuencia de complicaciones hemorrágicas potencialmente letales (2.6 vs. 1.3%, $P = 0.0001$) y aumentó significativamente la frecuencia de hemorragias mayores (1.9 vs. 0.6%). La observación de que el número de episodios hemorrágicos mayores sobrepasó el número de eventos prevenidos (47 vs. 40) fue motivo de preocupación.

El estudio CHARISMA incluyó un total de 15 603 pacientes con enfermedad cardiovascular (80% sintomáticos y 20% asintomáticos) para recibir Aspirina® vs. Aspirina® más clopidogrel en un seguimiento a 28 meses. En el grupo de pacientes con eventos vasculares previos, 4 320 habían padecido EVC. El objetivo primario analizaba la aparición de muerte vascular, infarto del miocardio o EVC. No hubo diferencias significativas entre los grupos (6.8 vs. 7.3%, RRR 7%, $P = 0.22$). Al analizar los subgrupos, la terapia combinada fue marginalmente más eficaz (6.9 vs. 7.9%, RRR 12%, $P = 0.046$) en el grupo de prevención secundaria (donde habían eventos vasculares previos).

Un subestudio prediseñado en el grupo de pacientes con EVC o AIT previo mostró una tendencia hacia un mayor beneficio con terapia combinada en pacien-

tes que iniciaban el tratamiento en los primeros 30 días ($p > 0.05$). Igual que ocurrió en el estudio MATCH, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue mayor en el grupo de terapia combinada. Con base en los resultados de MATCH y CHARISMA, no hay una justificación actual para utilizar la terapia combinada de Aspirina® más clopidogrel en la prevención de EVC de forma rutinaria, hasta que alguno de los estudios en progreso demuestre que la combinación es útil.

Dipiridamol más ácido acetilsalicílico

El dipiridamol es un inhibidor de la fosfodiesterasa que aumenta los niveles intracelulares del AMP_c y del GMP_c.

En el *European Stroke Prevention Study* (ESPS-1) la combinación de dosis altas de AAS más dipiridamol de liberación inmediata (330 mg de AAS y 75 mg de dipiridamol) demostró una reducción de 33.5% del riesgo relativo vs. el placebo ($p < 0.001$) en todas las causas de muerte vascular después de EVC o AIT. La carencia de un grupo activo de monoterapia con Aspirina® dificultó la interpretación de los resultados.

En 1996 se publicaron los resultados del *European Stroke Prevention Study 2* (ESPS 2),²⁹ un ensayo clínico aleatorizado, factorial, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y la seguridad del AAS (50 mg/día), el dipiridamol (400 mg/día en formulación de liberación prolongada) y la asociación de ambos agentes en la prevención secundaria de la EVC isquémica. Se contó con un total de 6 602 pacientes (edad media de 67 años y 58% hombres) que habían presentado una crisis isquémica transitoria (24%) o una EVC isquémica (76%) en los tres meses previos a la aleatorización. El seguimiento se prolongó dos años y los eventos primarios fueron EVC, muerte y EVC más muerte. Comparados con el tratamiento con placebo, la disminución del riesgo de EVC fue de 18% para el tratamiento con AAS ($p = 0.013$), de 16% para el de dipiridamol ($p = 0.0039$) y de 37% para la combinación de AAS más dipiridamol ($p = 0.001$). La reducción del riesgo relativo para el punto de corte final, EVC o muerte fue de 13% ($p = 0.016$), de 15% ($p = 0.015$) y 24% ($p = 0.001$), respectivamente. No se encontraron efectos estadísticamente significativos en la reducción de la muerte de etiología vascular.

Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea y diarrea en los pacientes tratados con dipiridamol (sobre todo en la etapa inicial del tratamiento) y hemorragia (en cualquier lugar y de aparición constante durante toda la terapia) en los pacientes tratados con AAS o con la mezcla de medicamentos.

Un reciente metaanálisis incluyó ensayos clínicos aleatorios que compararon la asociación de AAS más dipiridamol vs. AAS sumados a los resultados del ESPS 2, y mostró una reducción de 23% del riesgo de EVC a favor de la combina-

ción.³⁰ En este estudio la incidencia de eventos hemorrágicos fue similar en los dos grupos de tratamiento. La incidencia de cefalea asociada con la administración de dipiridamol fue de 37% para monoterapia con dipiridamol y de 38% en la terapia combinada vs. 32% del grupo placebo.

Se ha postulado que el dipiridamol puede causar un fenómeno de robo coronario. Este hecho se analizó en el ESPS2. Cada uno de los brazos terapéuticos del estudio tuvo proporciones comparables de pacientes con enfermedad cardíaca. No hubo aumento en el riesgo de infarto del miocardio, angina o mortalidad entre los pacientes con enfermedad cardíaca que recibieron dipiridamol en comparación con los que recibieron Aspirina® o placebo.³¹

Los resultados del ESPS2 han sido confirmados por los resultados del estudio ESPRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*), donde 2 739 pacientes con AIT o EVC no incapacitante fueron asignados para recibir AAS sola (dosis a elección del médico entre 30 y 325 mg/día) o AAS más 400 mg/día de dipiridamol de liberación prolongada. Después de un seguimiento de 3.5 años la incidencia de eventos primarios (muerte vascular, infarto del miocardio, EVC no fatal o evento hemorrágico mayor con intención de tratar) mostró una reducción de riesgo relativo de 20% a favor de la terapia combinada.³² Sorprendentemente, hubo menos eventos hemorrágicos en el grupo de terapia combinada (35 vs. 55%). Los resultados de ESPRIT confirmaron, como en el ESPS2, la eficacia de la combinación en la prevención secundaria del infarto cerebral.

Recientemente se presentaron y publicaron los resultados del estudio PROFESS, que comparó esencialmente la combinación de AAS más dipiridamol en dosis de 50 mg/día vs. el clopidogrel en dosis de 75 mg/día. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en cuanto al número de eventos recurrentes y, por razones aún no claras, la frecuencia de complicaciones hemorrágicas fue significativamente mayor en el grupo que recibió terapia combinada. Una posible explicación de este hecho es el elevado porcentaje de pacientes provenientes de países asiáticos, una raza con una mayor predisposición a la hemorragia cerebral. Si se comparan las cifras de hemorragia en PROFESS con las de estudios con brazos similares (MATCH para clopidogrel y ESPRIT para AAS más dipiridamol), la frecuencia de hemorragia en este estudio aumentó 1.5% con el tratamiento con AAS más dipiridamol, pero hubo un notable aumento de 2.6% con el uso de clopidogrel.

Cilostazol

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III con propiedades antiplaquetarias y vasodilatadoras. En EUA ha sido aprobado para el tratamiento de la

claudicación intermitente asociada con enfermedad arterial periférica y su eficacia en la prevención secundaria de la EVC fue evaluada en el estudio *Cilostazol Stroke Prevention Study*, que reclutó a 1 095 pacientes japoneses con infarto cerebral reciente o AIT para recibir cilostazol o placebo. El uso de cilostazol redujo la incidencia de EVC recurrente en 41.7% de los casos en comparación con el placebo ($p = 0.015$). La mayor reducción de riesgo ocurrió entre los pacientes admitidos después de haber sufrido infarto por enfermedad de pequeño vaso. No hubo un incremento de efectos adversos en comparación con el placebo. Por desgracia, la falta de un brazo terapéutico con Aspirina® imposibilita la obtención de conclusiones sobre su eficacia.

CONCLUSIONES

Existen tres antiagregantes (Aspirina®, clopidogrel y AAS más dipiridamol) con eficacia demostrada en la prevención secundaria del infarto cerebral, según estudios clínicos heterogéneos con criterios de inclusión distintos y poblaciones diferentes. En dos estudios con poblaciones similares, como el MATCH y el PROFESS (figura 6-4), donde más de la mitad de los pacientes tenían EVC de pequeño vaso, la menor frecuencia de eventos ocurrió en el brazo AAS más dipiridamol del estudio PROFESS (n. s.). El único estudio de clopidogrel que mostró beneficios sobre la Aspirina® (CAPRIE) incluyó un grupo de pacientes con aterotrombosis con superioridad marginal sobre la Aspirina® y a expensas del beneficio en pacientes con enfermedad arterial periférica. Como Kent y Thaler mencionan en el editorial del *New England Journal of Medicine*, la incoherencia en los resultados de los estudios hace que la fortaleza del clopidogrel se base en los resultados de CAPRIE, donde en el análisis secundario no fue eficaz en pacientes con infarto cerebral; la fortaleza del AAS más dipiridamol en ESPS2 y en ESPRIT, toda vez que PROFESS fue un estudio con grupos heterogéneos, indicó la igualdad de circunstancias del clopidogrel y la combinación AAS/dipiridamol, un hecho antes negado.

Es probable que los estudios en curso con grupos de EVC muy definidos, como el SPS3 de enfermedad de pequeño vaso, ofrezcan cifras más reales en cuanto a la eficacia de estos agentes en la prevención de EVC en subgrupos específicos de EVC.

Parecería razonable, con base en las evidencias y la relación costo-beneficio, considerar el uso de Aspirina® o de AAS más dipiridamol en los pacientes con EVC de bajo riesgo sin evidencia de enfermedad coronaria, de AAS más dipiridamol en los que tienen riesgo sin enfermedad coronaria y de clopidogrel para los que padecen EVC y enfermedad coronaria asociada.

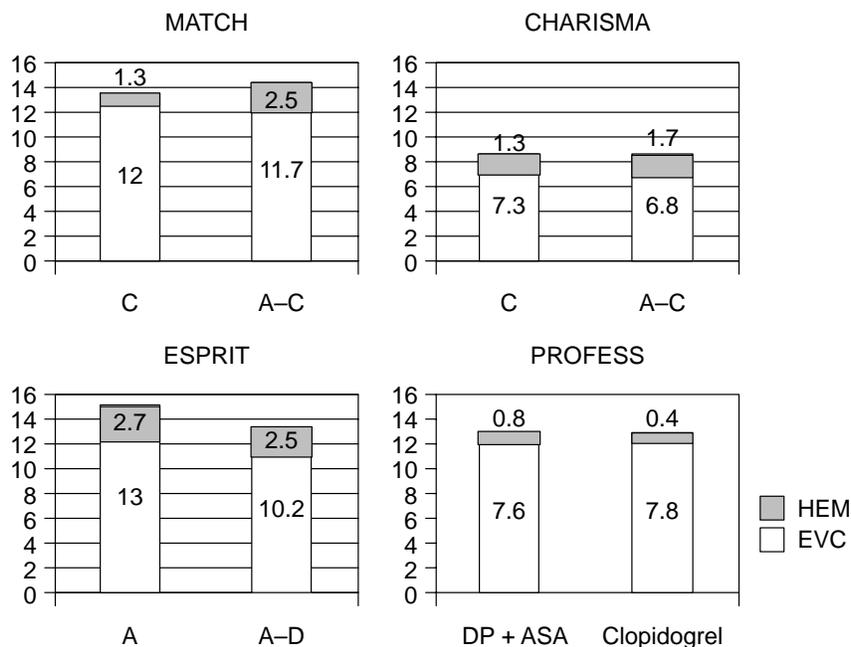


Figura 6-4. Eventos terminales (blanco) y sangrados mayores (gris).

Es probable que los estudios que recluten subgrupos específicos de EVC, como el SPS3, proporcionen más información sobre la utilidad específica de antiplaquetarios en la prevención de la EVC.

REFERENCIAS

1. **Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z et al.**: Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001;134:224-238.
2. **Marutsuka K, Hatakeyama K, Yamashita A, Asada Y**: Role of thrombogenic factors in the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:1-8.
3. **Gawaz M, Langer H, May AE**: Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-3384.
4. **Miner J, Hoffhines A**: The discovery of Aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J* 2007;34:179-186.
5. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the Aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
6. **Peto R, Grey R, Collins R et al.**: Randomized trial of prophylactic daily Aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988;296:313-316.
7. **Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM et al.**: A randomized trial of low-dose Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.

8. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients Antithrombotic Trialists' Collaboration. *Br Med J* 2002;324:71–86.
9. **García RLA, Hernández DS, de Abajo FJ:** Association between Aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563–571.
10. UK-TIA Study Group: The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial: final results. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044–1054.
11. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators: Effects of clopidogrel in addition to Aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
12. **Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R et al.** for the European Society of Cardiology: Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:166–181.
13. **Helgason CM, Tortorice L, Winkler S et al.:** Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:345–350.
14. **Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A et al.:** Development of Aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:2331–2336.
15. **Patrono C:** Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemos* 2003;1:1710–1713.
16. **Rocca B, Patrono C:** Determinants of the interindividual variability in response to antiplatelet drugs. *J Thromb Haemost* 2005;8:1597–1602.
17. **Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al.:** Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166–181.
18. **Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, Gurbel P, Kottke MK et al.:** Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thromb Haemost; Working Group on Aspirin Resistance: Aspirin resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1309–1311.
19. **Catella LF, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S et al.:** Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of Aspirin. *N Engl J Med* 2001;345:1809–1817.
20. **Capone ML, Sciulli MG, Tacconelli S, Grana M, Ricciotti E et al.:** Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose Aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1295–1301.
21. **Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR:** Aspirin “resistance” and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2008;336:195–198.
22. **Mills DCB, Puri R, Hu Ci:** Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb* 1992;12:430–436.
23. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus Aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
24. **Bennett CL, Connors JM, Carwile JM:** Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. *N Engl J Med* 2000;342:1773–1777.
25. **Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, MATCH Investigators:** Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
26. **Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR et al., CHARISMA Investigators:**

- Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
27. CHARISMA Investigators: CHARISMA: main results of the prespecified stroke substudy [abstract]. *Cerebrovasc Dis* 2006;21:1. (Abstract.)
 28. ESPS Group: European Stroke Prevention Study. *Stroke* 1990;21:1122–1130.
 29. **Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P et al.:** European Stroke Prevention Study: 2: Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
 30. **Verro P, Gorelick PB, Nguyen D:** Aspirin plus dipyridamole versus Aspirin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39:1358–1363.
 31. **Diener HC, Darius H, Bertrand HJM, Humphreys M:** Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract* 2001;55:162–163.
 32. **Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, ESPRIT Study Group:** Aspirin plus dipyridamole versus Aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–1673.
 33. **Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S et al.:** Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238–1251.
 34. **Kent DM, Thaler DE:** Stroke prevention—insights from incoherence. *N Engl J Med* 2008;359:1287–1289.

Prevención secundaria de la isquemia cerebral: estrategias terapéuticas adicionales al uso de antitrombóticos

El abordaje más efectivo para disminuir la recurrencia de la enfermedad vascular cerebral (EVC) es la implementación de diversas estrategias terapéuticas, como se observa en el cuadro 7-1. Aunque la piedra angular de la prevención secundaria de la EVC isquémica es el uso de agentes antitrombóticos descritos en los capítulos 6 y 8, es la combinación integral de múltiples estrategias la que produce los mejores resultados.¹ En este capítulo se revisan con detalle los tratamientos disponibles para prevenir las recurrencias cerebrovasculares adicionales al uso de antitrombóticos.

Cuadro 7-1. Resultados de diversos metaanálisis que han evaluado diferentes estrategias de prevención de eventos vasculares¹

Estrategia de prevención	No. de estudios	No. de pacientes	Riesgo relativo
Aspirina®	21	18 272	0.78 (0.7 a 0.8)
Aspirina® + dipiridamol	6	7 795	0.82 (0.7 a 0.9)
Anticoagulantes orales	2	485	0.55 (0.4 a 0.8)
Endarterectomía carotídea	3	6 092	0.52 (0.4 a 0.6)
Nutrición adecuada	3	2 011	0.56 (0.4 a 0.7)
Ejercicio regular	11	2 285	0.72 (0.5 a 0.9)
Suspensión de tabaquismo	20	12 603	0.64 (0.6 a 0.7)
Antihipertensivos	7	15 527	0.79 (0.6 a 0.9)
Estatinas	14	90 056	0.79 (0.7 a 0-8)
Control de glucemia	10	6 272	0.81 (0.7 a 0.9)

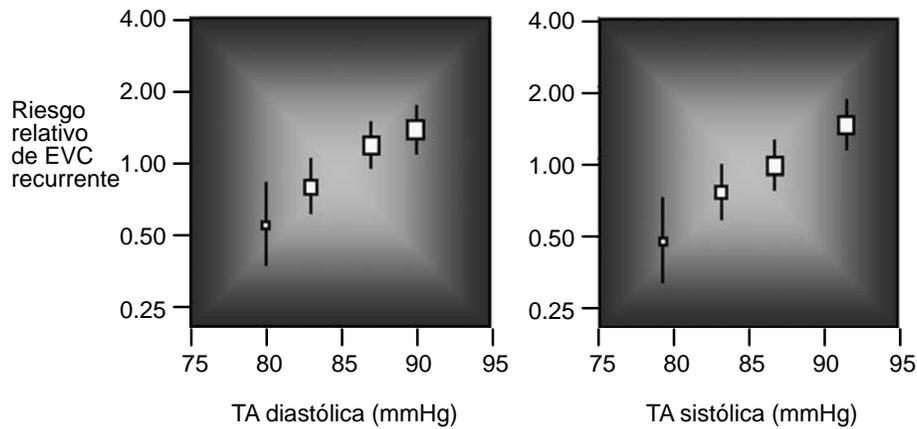


Figura 7-1. Relación epidemiológica entre los niveles de presión arterial (PA) y el riesgo de enfermedad vascular cerebral recurrente. Se observa que en los pacientes con isquemia cerebral transitoria o infarto cerebral previo existe una relación directa y continua entre las presiones sistólicas y diastólicas y el riesgo subsecuente de EVC. Se estima que el decremento sostenido de cerca de 12 mmHg de presión arterial sistólica y de 5 mmHg de presión arterial diastólica lograría reducir 30% la EVC recurrente. (Modificado de Collins R, Peto R, MacMahon SW: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. *Lancet* 1990;335:827-838.)

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

La hipertensión es el factor de riesgo modificable más frecuente y potente para la EVC isquémica y hemorrágica. Existe una relación directa y continua entre los niveles de presión arterial diastólica y sistólica y el riesgo de EVC recurrente (figura 7-1).² Por consiguiente, en el paciente con EVC es fundamental el manejo adecuado de la hipertensión arterial sistémica (HAS), con el fin de reducir el riesgo de recurrencia de EVC.

Vigilancia de la presión arterial en el hogar

En la última década se ha facilitado el monitoreo estrecho de presión arterial, gracias a la amplia disponibilidad y relativo bajo costo de los equipos digitales de medición de presión arterial, que además permite sobreponerse a las limitaciones de la medición de la PA en el ambiente hospitalario y los consultorios médicos (hipertensión reactiva o “bata blanca”, mediciones aisladas, etc.). Existen pruebas de que los valores de presión arterial obtenidos en el hogar son menores a los

registrados en los hospitales y consultorios, y similares a los registrados por los equipos de monitoreo ambulatorio de 24 h. Las recomendaciones de las principales asociaciones internacionales para el uso del monitoreo de la presión arterial en el hogar incluyen:^{3,4}

1. Debe alentarse el uso de los equipos de monitoreo de la presión arterial en el hogar en los pacientes con hipertensión. La vigilancia debe ser más estrecha en presencia de daño a órganos blanco como la EVC.
2. Se debe adquirir equipos para medición en el brazo con el mango apropiado y con la supervisión del médico, para la correcta toma de la presión.
3. Se recomienda realizar y registrar dos o tres mediciones en la mañana y en la noche, y obtener el promedio de más de 12 mediciones para tomar decisiones clínicas. La mayoría de los pacientes deben tener mediciones menores de 135/85 mmHg; en caso de presiones superiores deberá avisarse al médico para un ajuste del tratamiento.
4. Una vez que se logra el control y la estabilidad de los valores de la presión arterial, las mediciones pueden realizarse de manera periódica (una o dos veces por semana) para mantener el apego y el control. Por otra parte, el uso del monitoreo deberá evitarse en caso de que:
 - a. Produzca ansiedad en el paciente.
 - b. Dé lugar a automodificaciones en el manejo por parte del paciente.

Niveles óptimos de presión arterial en pacientes con enfermedad vascular cerebral

En la actualidad aún se sabe relativamente poco acerca de los niveles óptimos de manejo de la presión arterial que prosiguen al evento vascular cerebral isquémico y es controversial si la eficacia difiere dependiendo de la medicación específica o de la clase de medicación antihipertensiva.

En múltiples estudios clínicos de personas hipertensas sin EVC se ha demostrado de manera consistente que la reducción de la presión arterial mediante fármacos antihipertensivos reduce el riesgo de EVC, de tal forma que una disminución de 10 mmHg en la presión sistólica se asocia con una reducción de casi 40% de los eventos cerebrovasculares.² El estudio ALLHAT sustenta que el control de la presión arterial es mucho más importante para la mayoría de los pacientes que el agente específico usado para lograr su control; es decir, es el descenso de la presión arterial y no el agente antihipertensivo utilizado lo que previene la recurrencia de eventos vasculares.⁵ En el metaanálisis de C. M. Lawes y col. de más de 40 ensayos clínicos controlados sobre la reducción de la HAS, que incluyen a más de 188 000 participantes y aproximadamente 6 800 casos de EVC, se docu-

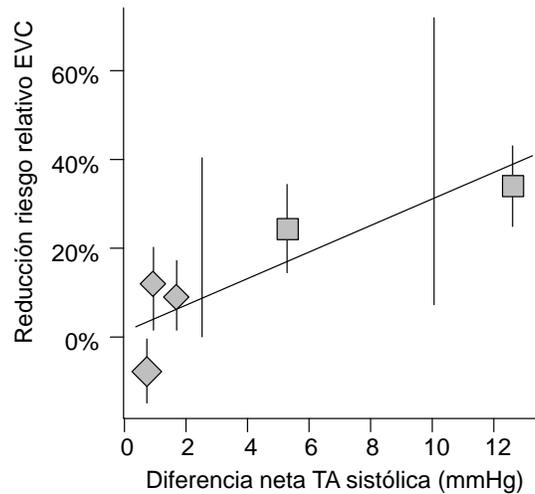


Figura 7–2. Relación entre la disminución de la presión arterial sistólica mediante agentes antihipertensivos y la reducción del riesgo de EVC. Cuanto mayor sea el decremento de tensión arterial, mayor será la reducción del riesgo. (Modificado de Lawes CM: *Stroke* 2004;35:776–785.)

menta que para la prevención primaria de EVC, a menor TA sistólica mayor será la reducción del riesgo de desarrollar EVC, independientemente del tipo de antihipertensivo usado (figura 7–2).⁶ Por otra parte, en la prevención secundaria, un análisis conjunto de subgrupos de pacientes con EVC e isquemia cerebral transitoria incluidos en estudios clínicos mostró que la reducción de la presión arterial mediante agentes antihipertensivos disminuye la recurrencia de EVC en alrededor de 28% de los casos ($p < 0.01$).⁷ Un metaanálisis reciente de siete estudios aleatorizados y controlados confirmó que los fármacos antihipertensivos reducen la recurrencia de EVC después de haber presentado EVC o isquemia cerebral transitoria (RR 0.76; IC 95%, 0.63 a 0.92).⁸

Modificación del sistema renina–angiotensina

Los estudios HOPE,⁹ PATS,¹⁰ PROGRESS,¹¹ SCOPE¹² y MOSES¹³ apoyan que en el paciente con enfermedad cerebrovascular es mejor la modificación del sistema renina–angiotensina, sea con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA 2).

De los estudios anteriores, el PROGRESS es el más relevante en la protección del cerebro de los eventos vasculares mediante antihipertensivos; en este estudio

Cuadro 7-2. Principales datos basales y resultados del estudio PROGRESS¹¹

Número de pacientes	2 561
Edad promedio (años)	65 años
Diabetes	13%
Uso de Aspirina®	> 70%
Cambio en la PAS sistólica (IECA/placebo)	9/4 mmHg
Cambio en la PAS sistólica (IECA + diurético/placebo)	12/5 mmHg
Reducción de la EVC global (con IECA)	28%
Reducción de la EVC global (con IECA + diurético)	43%
Reducción de la EVC isquémica	24%
Reducción de la EVC hemorrágica	50%
Reducción de hipertensos	32%
Reducción de no hipertensos	27%

se incluyó a 6 105 pacientes con infarto cerebral menor (no discapacitante) o con isquemia cerebral transitoria, y se compararon los efectos de la disminución de la presión arterial con el empleo del IECA perindopril (con y sin diurético) vs. placebo, con un seguimiento a cinco años para determinar el riesgo de recurrencia de EVC.¹¹ En el cuadro 7-2 se describen los principales resultados del estudio, donde llaman la atención los siguientes datos:

1. La mejor eficacia se alcanzó con la combinación del IECA con diurético.
2. El beneficio fue para la EVC isquémica y hemorrágica.
3. El beneficio se observó incluso en los pacientes que NO eran hipertensos, lo cual indica un efecto protector al modular el sistema renina-angiotensina, que es independiente del efecto reductor de la presión arterial.
4. La magnitud del riesgo de recurrencia fue proporcional a la reducción de la presión arterial, ya que la combinación del IECA diurético redujo la presión 12.3 mmHg y la incidencia de EVC hasta 43% (36% de EVC isquémica y 76% de EVC hemorrágica), mientras que el perindopril sólo se asoció con una reducción leve de la presión sistólica y una disminución menor de recurrencias (28%).¹⁴

En relación con el potencial beneficio de los ARA 2, las evidencias provienen de los estudios SCOPE¹² y MOSES.¹³ En el estudio SCOPE, el análisis del subgrupo de pacientes con antecedentes de EVC mostró una reducción de eventos cardiovasculares y EVC recurrente en los pacientes que recibieron el ARA 2 candesartán.¹² El estudio MOSES, que incluyó 1 500 pacientes con EVC previa, comparó la eficacia del ARA 2 eprosartán vs. el calcioantagonista nitrendipina y la incidencia de eventos cardiovasculares fue 31% menor con el ARA 2, aunque la menor recurrencia de EVC (12%) no alcanzó una significancia estadística.¹³ Por otra

parte, en el estudio PROFESS, en su brazo de telemisartán vs. placebo, no se encontró ningún beneficio del ARA 2 en pacientes con EVC isquémica reciente.¹⁵

Recomendaciones de las guías de manejo de hipertensión en pacientes con enfermedad vascular cerebral

Hoy en día, la mayoría de las guías para el manejo de la HAS tienen el concepto de que el principal beneficio para la disminución de la presión arterial es independiente del tipo de agente usado. En las guías y lineamientos del *Joint National Committee (JNC-VII)*, de EUA, la coexistencia de enfermedades vasculares determina la elección del agente inicial.¹⁶ Asimismo, las guías de la *European Society of Hypertension* y de la *European Society of Cardiology (2007)*⁴ recomiendan el uso de determinados fármacos antihipertensivos según las comorbilidades del paciente (cuadro 7-3), pero lo más importante es que establecen la necesidad de iniciar un tratamiento antihipertensivo en todo paciente con EVC, incluso en sujetos que eran pacientes normotensos.

Sin embargo, la presión arterial no se debe reducir de forma intensiva en pacientes con sospecha de EVC de origen hemodinámico (p. ej., relacionado con insuficiencia cardíaca) o en los que padecen estenosis carotídea bilateral.

Cuadro 7-3. Tratamiento antihipertensivo: preferencia de fármacos de acuerdo con las condiciones clínicas⁴

Daño subclínico a órganos blanco	
Hipertrofia ventricular izquierda	IECA, CA, ARA 2
Aterosclerosis asintomática	CA, IECA
Microalbuminuria	IECA, ARA 2
Disfunción renal	IECA, ARA 2
Eventos clínicos vasculares	
Enfermedad cerebrovascular previa	Cualquier agente antihipertensivo
Infarto previo del miocardio	BB, IECA, ARA 2
Angina de pecho	BB, CA
Insuficiencia cardíaca	Diuréticos, BB, IECA, ARA 2
Fibrilación auricular recurrente	ARA 2, IECA
Fibrilación auricular permanente	BB, CA no-dihidropiridina
Insuficiencia renal/proteinuria	IECA, ARA 2, diuréticos de asa
Enfermedad vascular periférica	CA
Condiciones clínicas especiales	
Hipertensión sistólica aislada (ancianos)	Diuréticos, CA
Síndrome metabólico	IECA, ARA 2, CA
Diabetes mellitus	IECA, ARA 2
Embarazo	CA, metildopa, BB

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CA: calcioantagonistas; BB: betabloqueadores.

DIABETES MELLITUS

El control estricto de la glucemia es esencial en los pacientes con EVC portadores de diabetes mellitus (DM). Entre los fármacos hipoglucemiantes orales prometedores para reducir la recurrencia de EVC se encuentra la pioglitazona, una tiazolidinediona que actúa principalmente disminuyendo la resistencia a la insulina. El ensayo clínico PROactive aleatorizó a 5 238 pacientes con DM2 y antecedentes de enfermedad macrovascular para recibir pioglitazona o placebo. En los pacientes con EVC previa (n = 486 en el grupo de la pioglitazona, n = 498 en el grupo placebo) se observó una tendencia al beneficio con pioglitazona para el objetivo combinado de muerte y eventos vasculares mayores (HR 0.78; IC 95%, 0.60 a 1.02; p = 0.067).¹⁷ En un análisis secundario, la pioglitazona redujo el riesgo de EVC mortal o no mortal (HR 0.53; 95%, CI 0.34 a 0.85; p = 0.0085) y de muerte cardiovascular, infarto del miocardio no mortal o EVC no mortal (HR 0.72; 95%, CI 0.52 a 1.00; p = 0.0467).¹⁸ Se encuentra en progreso el estudio IRIS (*Insulin Resistance Intervention after Stroke*) con pioglitazona, para evaluar su eficacia en la prevención de recurrencia en pacientes con EVC (www.iristrial.org).

ESTATINAS

Durante la última década los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA (estatinas) han demostrado su eficacia en la reducción de eventos vasculares en prevención primaria y secundaria de enfermedad coronaria. El hallazgo inesperado de la reducción en la incidencia de EVC en los primeros dos principales estudios conducidos en pacientes con enfermedad coronaria establecida despertó considerable interés y expectación en la prevención de EVC en la población general y en pacientes con EVC previa.^{19,20}

Se han descrito varios metaanálisis sobre el tema, de los cuales el más completo es el publicado por P. Amarencu y col., que estudió a más de 90 000 pacientes. En él se analizó por separado el efecto de las estatinas sobre la incidencia de EVC (EVC total, EVC fatal y hemorragia intracerebral) y sobre el engrosamiento íntima-media (EIM) carotídeo como subrogado de aterosclerosis temprana. Se demostró que el efecto global de las estatinas en la reducción de EVC total fue de 21% (figura 7-3).²¹ Al analizar la interrelación entre la magnitud del efecto de la terapéutica con las estatinas y la incidencia de EVC de acuerdo con la reducción del colesterol LDL se encontró una asociación significativa (r = 0.58; p = 0.002), de tal forma que se estima que por cada 10% de reducción en el colesterol LDL se disminuye el riesgo de EVC hasta 15.6% (IC 95%, 6.7 a 23.6).²¹

Sin embargo, los estudios previos se habían basado en pacientes con enfermedad coronaria (S4,¹⁹ CARE,²⁰ LIPID,²² PPP,²³ MIRACL,²⁴ HPS²⁵) o con factores

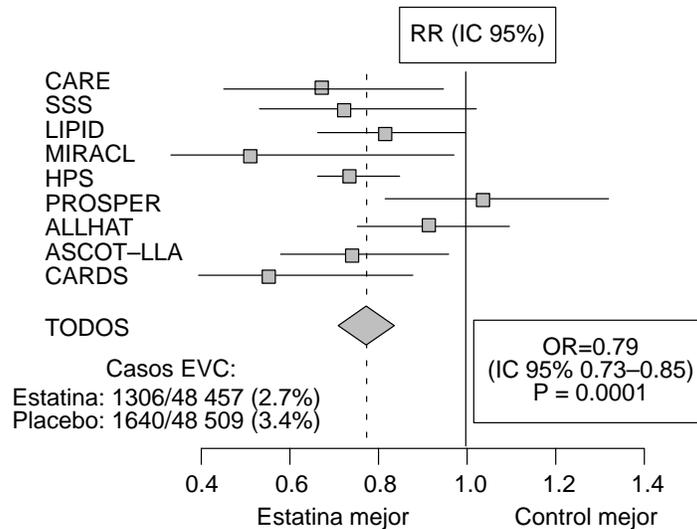


Figura 7-3. Riesgos relativos de EVC en ensayos clínicos seleccionados y RR global. Modificado de Amarenco y col.²¹

de riesgo vascular (CARDS,²⁶ ASCOT²⁷). Sólo el estudio HPS (*Heart Protection Study*) había analizado a un subgrupo de pacientes con EVC previa, donde la simvastatina redujo el riesgo de eventos vasculares en pacientes con EVC previa y disminuyó el riesgo de EVC en pacientes con otra enfermedad vascular (RR 0.76).²⁵ En 2006 se publicaron los resultados del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*),²⁸ que constituye en la actualidad el único estudio diseñado para evaluar la utilidad de las estatinas en pacientes con EVC isquémica. En este estudio, el análisis primario se enfocó en demostrar la eficacia de la atorvastatina vs. la del placebo en la prevención de la recurrencia de eventos cerebrovasculares, mediante el diseño de la figura 7-4. El nivel promedio de lipoproteína de baja densidad (LDL) de los pacientes que recibieron atorvastatina fue de 73 mg/dL, en comparación con 129 mg/dL del grupo control. Como se observa en la figura 7-5, el grupo de atorvastatina tuvo una reducción de recurrencia de isquemia cerebral (infarto cerebral o ICT) de 23% ($p < 0.001$) y una disminución de 26% de otros eventos cardiovasculares (coronarios y periféricos) ($p = 0.002$).²⁸ Como consecuencia de los resultados del estudio SPARCL, la actualización de las guías de prevención de EUA apoya el uso de estatinas en pacientes con EVC isquémica.²⁹ Asimismo, varios estudios llevados a cabo en los últimos años han probado que la suspensión de las estatinas se relaciona con una recurrencia de eventos cerebrovasculares a corto plazo y que la suspensión del tratamiento con estatinas en la fase aguda del EVC puede estar asociada con un incremento del riesgo de muerte o de dependencia.^{30,31}

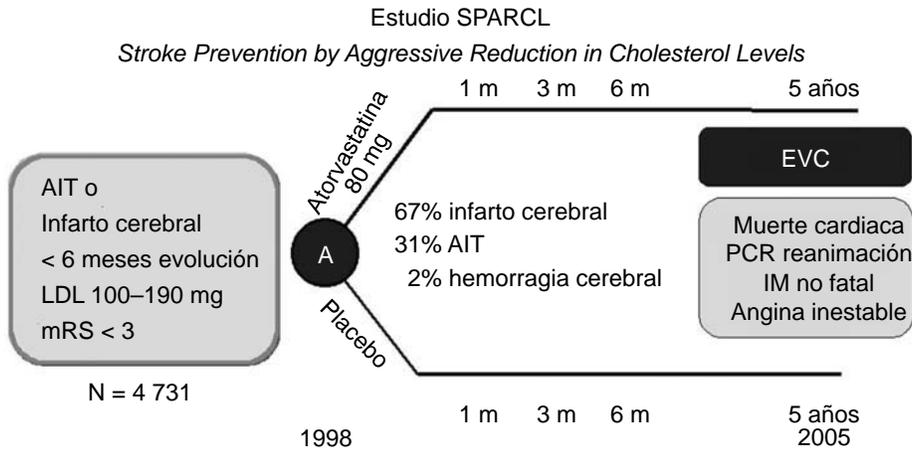


Figura 7-4. Diseño del estudio SPARCL. Único estudio diseñado para evaluar la utilidad de las estatinas en pacientes con EVC isquémica. En este estudio el análisis primario se enfocó en demostrar la eficacia de la atorvastatina vs. el placebo en la prevención de la recurrencia de eventos cerebrovasculares.

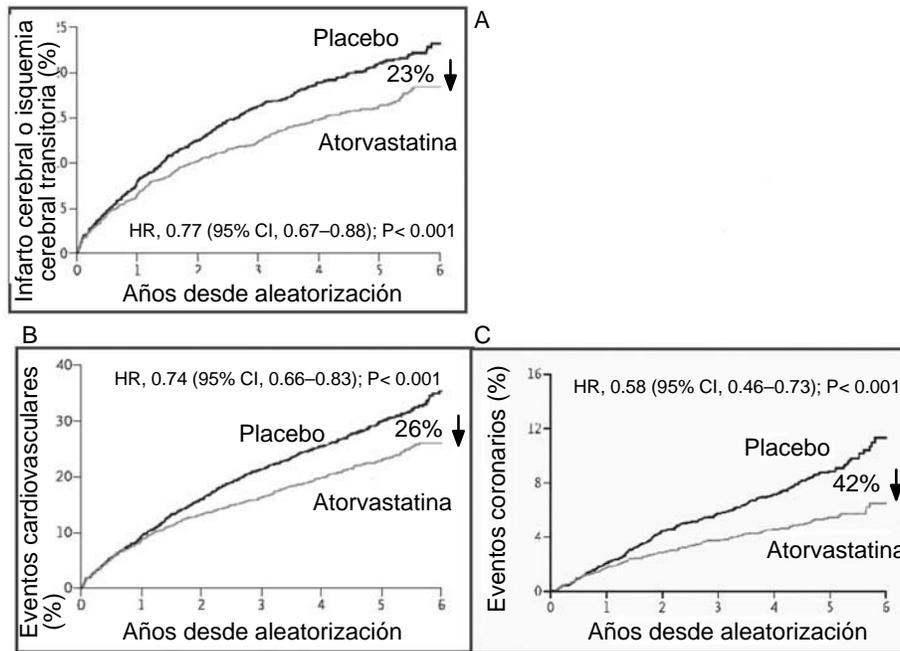


Figura 7-5. Resultados principales del estudio SPARCL. En los pacientes que recibieron atorvastatina se observó una reducción significativa de eventos cerebrovasculares (A), cardiovasculares (B) y coronarios (C) (modificado de P. Amarencu *et al.*: *N Engl J Med* 2006;355:549–559).

En análisis subsecuentes del estudio SPARCL se confirmó que la eficacia de las estatinas se mantiene entre las personas de edad avanzada de ambos géneros.^{32,33} También se encontró que el mayor beneficio se obtuvo cuando se logró reducir el colesterol LDL hasta 50% del valor basal, de tal forma que la reducción del riesgo de EVC fue de 31% (IC 95%; 0.55 a 0.87; $p = 0.0016$) y la de eventos coronarios fue de 37% ($p = 0.032$), sin incremento de la EVC hemorrágica o de la incidencia de mialgias o rabdomiólisis; sin embargo, fue más frecuente la elevación persistente de las enzimas hepáticas, por lo que se requiere un monitoreo periódico de las pruebas de función hepática.³⁴

En relación con los estudios que han utilizado la medición del EIM carotídeo, es importante señalar que esta medición es un excelente marcador de aterosclerosis carotídea temprana, que aparece meses o años antes de que se desarrollen las placas de ateroma y es un notable factor de predicción de eventos cardiovasculares futuros (coronarios y cerebrales).

El EIM carotídeo se ha convertido en un marcador subrogado de la eficacia de fármacos que inducen regresión de aterosclerosis, de los cuales los más estudiados son las estatinas. El estudio consiste en realizar una medición del EIM en condiciones basales y posteriormente en forma periódica en grupos de sujetos tratados con estatinas o con placebo. Después de uno o más años de tratamiento se determina la progresión o regresión del EIM en relación con la evaluación basal. Se ha observado una notable correlación entre la disminución del nivel de colesterol LDL inducido por las estatinas y la reducción del EIM ($r = 0.65$; $p = 0.004$).²¹ Se estima que por cada 10% de reducción en la concentración de colesterol LDL, el engrosamiento íntima-media carotídeo disminuye 0.73% por año (IC 95%, 0.27 a 1.19), lo cual confirma la capacidad de las estatinas en la regresión de la aterosclerosis temprana.²¹

Finalmente, un aspecto importante en el análisis de la función de las estatinas en la EVC consiste en determinar su posible efecto sobre los eventos hemorrágicos, ya que los estudios observacionales indican una asociación entre la EVC hemorrágica y los niveles bajos de colesterol. En el estudio MRFIT, que incluyó a 350 977 varones de entre 35 y 75 años de edad, se encontró que el riesgo de EVC isquémica se incrementa con la concentración de colesterol, de manera similar a lo observado en pacientes con enfermedad coronaria, aunque también se confirmó una relación inversa entre el colesterol sérico y la muerte debida a hemorragia intracranial, que se observó en varones con hipertensión arterial diastólica y colesterol sérico menor de 160 mg/dL (figura 1–2 en la página 8).³⁵ La información disponible en cerca de 50 000 pacientes participantes en los ensayos clínicos del metaanálisis de P. Amarenco, la mayoría en pacientes con coronariopatía, muestra que la EVC hemorrágica ocurrió en 78 pacientes en el grupo de estatinas (0.32%) y en 84 pacientes en el grupo control (0.36%), lo cual confirma que las estatinas en pacientes con coronariopatía no poseen, en general, un efecto adver-

so en la inducción de EVC hemorrágica (OR = 0.90, IC 95%, 0.65 a 1.22).²¹ Sin embargo, entre los pacientes con afección cerebrovascular los resultados del estudio SPARCL revelan que hubo un discreto, pero estadísticamente significativo, incremento en la frecuencia de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibieron atorvastatina.³⁶ De los 4 731 pacientes incluidos en el SPARCL, 67% ingresaron por infarto cerebral, 31% por ICT y 2% por EVC hemorrágica (que ameritaba estatinas). Ocurrieron 88 EVC hemorrágicas (2.3% en los que recibieron atorvastatina y 1.4% en el grupo placebo, con una diferencia absoluta de 0.9%; $p = 0.02$). Los factores relacionados con el desarrollo de EVC hemorrágica con el uso de estatinas son:

1. EVC hemorrágica como evento clínico de ingreso al estudio.
2. Portador de hipertensión arterial severa con tensión arterial sistólica > 160 mmHg o diastólica > 100 mmHg.
3. Relación en menor grado con el género masculino y la edad avanzada.³⁶

Un metaanálisis reciente confirma la tendencia de las estatinas a producir EVC hemorrágica cuando se utilizan a largo plazo en pacientes con enfermedad cerebrovascular.³⁷ Por consiguiente, debe tenerse precaución con el uso de las estatinas en presencia de dos condiciones clínicas:

1. Antecedente de EVC hemorrágica.
2. Descontrol de la hipertensión arterial.

Todo paciente que recibe estatinas debe tener un control estricto de la presión arterial.

TRASTORNOS DE LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO

Los trastornos de la respiración durante el sueño representan factores de riesgo y consecuencias de la EVC, y están relacionados con un peor pronóstico y una mayor mortalidad a largo plazo después de la EVC.³⁸⁻⁴⁰ También el riesgo de EVC y muerte es elevado entre los pacientes portadores de enfermedad coronaria.⁴¹ La apnea obstructiva del sueño se caracteriza por la interrupción repetida de la ventilación durante el sueño, causada por el colapso de las vías aéreas en la faringe. La apnea obstructiva es una pausa ≥ 10 seg en la respiración, mientras que la hipopnea es la disminución de la ventilación (sin llegar a la cesación completa) y se relaciona con una caída en la saturación de oxígeno o despertar del paciente. Se considera el diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño

cuando el paciente tiene un índice de apnea/hipopnea > 5 (IAH = número de apneas e hipopneas por hora durante el sueño) y somnolencia diurna excesiva.⁴² Más de 50% de los pacientes con ictus tienen trastornos respiratorios durante el sueño, sobre todo en forma de apnea obstructiva del sueño. Esta patología puede mejorar espontáneamente después de la EVC, pero puede requerir tratamiento. La presión aérea positiva continua es el tratamiento de elección para las apneas. La oxigenoterapia u otras formas de ventilación pueden ser de ayuda en otras formas de estos trastornos (p. ej., la apnea central).⁴²

ESTILO DE VIDA Y DIETA EN LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

Entre las estrategias preventivas fundamentales se encuentran los cambios favorables en el estilo de vida (programas para suspender el tabaquismo, 30 min de ejercicio al menos cinco días a la semana y alimentación con predominio de vegetales y fibra, para mantener un índice de masa corporal y cintura abdominal en rangos saludables) y el control estricto de la glucosa de los pacientes diabéticos.^{43–45} En el capítulo de prevención primaria se describen con detalle las recomendaciones relacionadas con la dieta y el estilo de vida que deben llevar los pacientes con EVC y los notables efectos que producen en la reducción de la mortalidad, estimada a partir de estudios de pacientes con enfermedad coronaria.

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

El tratamiento hormonal sustitutivo no protege a las mujeres con EVC previa contra eventos vasculares recurrentes, incluso puede aumentar la gravedad de la EVC recurrente. En el estudio WEST (*Women's Estrogen for Stroke Trial*)⁴⁶ participaron 664 pacientes con EVC, que se aleatorizaron para recibir terapia hormonal de reemplazo (THR) con estrógenos o con placebo, con un seguimiento de 2.8 años. No se reportó una disminución en la recurrencia de EVC: ocurrieron 99 EVC en el grupo de THR y 93 en el placebo (RR en el grupo estrógenos de 1.1 [IC 95%, 0.8 a 1.4; $p = \text{NS}$]). Hubo un mayor riesgo de EVC fatal y un aumento leve de secuelas en las mujeres que recibieron la THR (RR 2.9; IC 95%, 0.9 a 9.0).⁴⁶

FORAMEN OVALE PERMEABLE

Los estudios de casos–control indican una asociación entre la presencia de *foramen ovale* permeable (FOP) y el infarto cerebral criptogénico, sobre todo en los

pacientes jóvenes.^{47,48} Dos estudios poblacionales mostraron la misma tendencia, aunque no alcanzaron una significancia estadística.^{49,50} En pacientes con FOP aislado el riesgo global de recurrencia isquémica es bajo; sin embargo, cuando el FOP se asocia con un aneurisma del *septum* interauricular, una válvula de Eustaquio, la red de Chiari o pacientes que han sufrido más de un infarto cerebral el riesgo de recurrencia puede ser sustancial.⁵¹ El cierre percutáneo del *septum* es factible en estos pacientes y puede reducir el riesgo de recurrencia isquémica, en comparación con el tratamiento médico.^{52,53} Sin embargo, todavía no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y controlados, por lo que la recomendación actual es que la mayoría de los pacientes con EVC isquémica y presencia de FOP no requieren cierre del foramen.

REFERENCIAS

1. **Hackam DG, Spence JD:** Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke. A quantitative modeling study. *Stroke* 2007;38:1881–1885.
2. **Collins R, Peto R, MacMahon SW:** Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. *Lancet* 1990;335:827–838.
3. **Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G et al.:** Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008;52:1–20.
4. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–1536.
5. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
6. **Lawes CM, DA Bennett, MS, Feigin VL, Rodgers A:** Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. 2004;35:776–785.
7. **Gueyffier F, Froment A, Gouton M:** New meta-analysis of treatment trials of hypertension. *J Hum Hypertension* 1996;10:1–8.
8. **Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P:** Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke* 2003;34:2741–2748.
9. **Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E et al.:** Use of ramipril in preventing stroke: double-blind randomized trial. *Br Med J* 2002;324:699–702.
10. PATS Collaborative Group: Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995;108:710–717.
11. PROGRESS Collaborative Study Group: Randomized trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6 108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
12. **Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K et al.:** Morbidity and mortality after stroke: eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36:1218–1226.

13. **Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A et al.:** The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)—major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005;14:31–37.
14. **Arima H, Chalmers J, Woodward M et al., for PROGRESS Collaborative Group:** Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006;24:1201–1208.
15. **Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al., for the PROFESS study Group:** Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008. (Epub ahead of print.)
16. **Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al.:** The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
17. **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA et al.:** Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005;366:1279–1289.
18. **Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V et al.:** Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865–873.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol-lowering in 4 444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
20. **Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al.:** Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999;99:216–223.
21. **Amarenco P, Labreuche J, Lavallée PH, Touboul PJ:** Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902–2909.
22. **White HD, Simies RJ, Anderson ML et al.:** Pravastatin therapy and the risk of stroke. (LIPID Study). *N Engl J Med* 2000;343:317–326.
23. **Byington RP, Davis BR, Plehn JF, for the PPP Investigators:** Reduction of stroke events with pravastatin. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387–392.
24. **Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF et al.:** Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. A myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002;106:1690–1695.
25. Heart Protection Study Collaborative Group: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757–767.
26. **Colhoun HM, Betteridge D, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW et al.:** Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
27. **Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G et al.:** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.

28. **Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et al. for the SPARCL Investigators:** High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549–559.
29. **Adams R, Albers G et al.:** Update to the AHA/ASA Recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008;39:1647–1652.
30. **Blanco M, Nombela F, Castellanos M et al.:** Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007;69:904–910.
31. **Colivicchi F, Bassi A, Santini M et al.:** Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652–2657.
32. **Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A et al. for the SPARCL Investigators:** Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology* 2008. (Publish ahead of print.)
33. **Goldstein LB, Amarenco P, LaMonte M et al., on behalf of the SPARCL Investigators:** Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008;39:2444–2448.
34. **Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M et al., on behalf of the SPARCL Investigators:** Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2008;38:3198–3204.
35. **Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD:** Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350 977 men screened for the multipole risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904–910.
36. **Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M et al., on behalf of the SPARCL Investigators:** Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study SYMBOL. *Neurology* 2008;72(Part 2):2364–2370.
37. **Vergouwen MDI, de Haan RJ et al.:** Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008;39:497–502.
38. **Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al.:** Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034–2041.
39. **Bassetti CL, Milanova M, Gugger M:** Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967–972.
40. **Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y et al.:** Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke. *Arch Intern Med* 2008;168:297–301.
41. **Valham F, Mooe T, Rabben T:** Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea. A 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955–960.
42. **Somers VK, White DP, Amin R:** Sleep apnea and cardiovascular disease. AHA/ACCF Scientific Statement. *Circulation* 2008;118.
43. **Spence JD:** Nutrition and stroke prevention. *Stroke* 2006;37:2430–2435.
44. **Iestra JA, Kromhout D, van der Shouw YT et al.:** Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients. A systematic review. *Circulation* 2005;112:924–934.
45. **Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D:** Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947–954.
46. **Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S et al.:** A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–1249.
47. **Overell JR, Bone I, Lees KR:** Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology* 2000;55:1172–1179.

48. **Handke M, Harloff A, Olschewski M et al.:** Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262–2268.
49. **Di Tullio MR, Sacco RL et al.:** Patent foramen ovale and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:797–802.
50. **Meissner I, Khandheria BK, Heit JA et al.:** Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:440–445.
51. **Mas JL, Arquizan C, Lamy C et al.:** Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001;345:1740–1746.
52. **Wahl A, Krumsdorf U, Meier B et al.:** Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:377–380.
53. **Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K et al.:** Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:750–758.

Anticoagulantes en la prevención de la isquemia cerebral

La mayoría de los infartos cerebrales se acompañan de trombosis, con o sin un componente embólico, lo cual ha originado que las preparaciones que alteran la coagulación se utilicen para prevenir o tratar infartos cerebrales (IC).¹ Con una evaluación cardíaca exhaustiva en al menos 30% de los casos de IC se logra documentar una fuente embolígena cardíaca. Durante las dos décadas previas se han introducido nuevas y mejores técnicas no invasivas de imagen cardíaca, que han llevado al reconocimiento de nuevas fuentes potencialmente embolígenas.^{1,2} Esto se refleja en el incremento en la frecuencia de IC cardioembólico reportado en los últimos años. Los datos agregados de los registros de enfermedad vascular cerebral (EVC) conducidos entre 1988 y 1994 muestran una frecuencia promedio de IC cardioembólico de 20% (rangos de 17 a 28%), pero en los registros de 1995 a 2001 la prevalencia media se incrementó a 25% (rango de 16 a 38%).³⁻⁶

El IC cardioembólico puede ser causado por una gran variedad de alteraciones cardíacas, cada una de las cuales tiene una historia natural diferente y una respuesta variable a la terapia antitrombótica, por lo que cada fuente de IC cardioembólico debe ser considerada por separado como un síndrome de causas diversas y no como una enfermedad aislada.^{2,6}

En la actualidad la anticoagulación representa una de las estrategias más importantes para la prevención primaria y secundaria de la isquemia cerebral, aunque desgraciadamente su uso puede asociarse con complicaciones hemorrágicas y requiere monitoreo continuo, por lo que en la práctica diaria se limita su uso. Sin embargo, si se compara el riesgo–beneficio que ofrece, no queda duda de que en condiciones específicas la balanza se inclina a favor de la anticoagulación. Es

por ello que el neurólogo debe estar familiarizado con el uso de las diferentes opciones de anticoagulación existentes, así como con el seguimiento de los pacientes en los que decide esta opción terapéutica. En este capítulo se describen las condiciones donde se indica el uso de anticoagulantes y se revisan las recomendaciones sobre el monitoreo y el seguimiento de pacientes sometidos a esta técnica.

PRINCIPIOS DE ANTICOAGULACIÓN

El estrecho margen terapéutico de los anticoagulantes orales, en conjunto con sus numerosas interacciones con alimentos y fármacos, requiere el monitoreo constante del índice internacional normalizado (INR) y el ajuste de dosis. Estas características de los anticoagulantes orales contribuyen a su escasa utilización, aun en pacientes con alto riesgo de embolismo.⁸ Sin duda, se necesitan alternativas más seguras y de más fácil manejo, pero por el momento no hay más opciones disponibles, por lo que el médico debe familiarizarse con su uso y monitoreo.

Los resultados de estudios de casos y controles,⁹ y de dos ensayos clínicos controlados^{10,11} indican que la eficacia de la anticoagulación oral disminuye significativamente por debajo de un INR de 2.0. Desafortunadamente, un alto porcentaje de pacientes tienen niveles subterapéuticos de anticoagulación y, por lo tanto, una protección inadecuada.

Con el fin de establecer un criterio universal para el monitoreo de la anticoagulación, se recomienda el uso del INR, que se refiere al tiempo de protrombina que se obtiene a través de una preparación estándar recomendada por la Organización Mundial de la Salud. La intensidad de la anticoagulación debe mantener un balance entre la prevención de tromboembolismo y bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas. El nivel de anticoagulación recomendado por la *American Heart Association* para la mayoría de las indicaciones de anticoagulación consiste en mantener un INR entre 2 y 3.^{1,8}

En los últimos años se han hecho ensayos con diferentes fármacos con potencial anticoagulante y diferente mecanismo de acción a los disponibles en la actualidad; la mayoría de ellos son inhibidores directos de la trombina y tienen una escasa interacción con los fármacos y los alimentos. Existen ahora dos estudios clínicos terminados que probaron el ximelagatrán en un estudio con diseño de no inferioridad. Sus resultados mostraron que el ximelagatrán administrado dos veces al día es esencialmente equivalente a la dosis ajustada de warfarina con INR de 2 a 3 y bien tolerado. Dado que este fármaco no requiere monitoreo o ajuste de dosis, parece tener un manejo más sencillo que la warfarina; sin embargo, su uso incrementó las enzimas hepáticas más de tres veces lo normal en aproximadamente 6% de los pacientes, por lo que hasta ahora su uso no ha sido aprobado por

las diferentes instancias reguladoras y no se recomienda su empleo fuera de ensayos clínicos. Otros estudios están analizando novedosas modalidades terapéuticas con diferentes vías de administración.¹²

Anticoagulación en pacientes con infarto cerebral aterotrombótico

Entre los motivos por los que se han utilizado anticoagulantes en enfermos con infarto cerebral no cardioembólico destaca la recurrencia de eventos de isquemia cerebral transitoria (*in crescendo*) y la recurrencia de eventos de isquemia cerebral a pesar de dosis óptimas de antiagregantes plaquetarios. En un metaanálisis se concluyó que los anticoagulantes no son superiores al tratamiento control en pacientes con ICT o infarto cerebral no progresivo, y que los pacientes con evidencia de trombosis en evolución pueden beneficiarse con el uso de anticoagulantes. Existe un consenso generalizado acerca del empleo de anticoagulantes en los casos de trombosis de la arteria basilar, aunque no existen estudios clínicos controlados que demuestren su efectividad.⁸

En las décadas recientes se han realizado diferentes estudios que tratan de establecer el papel de la anticoagulación en la prevención de nuevos eventos en pacientes con infarto cerebral aterotrombótico. El estudio WARSS (*Warfarin–Aspirin Recurrent Stroke Study*)¹³ tomó como punto de partida el hecho de si la reducción del riesgo de nuevos eventos con el uso de anticoagulantes en pacientes con infarto cerebral no cardioembólico era similar al 30% observado en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). En el análisis de intención a tratar se compararon los dos brazos de tratamiento (Aspirina® vs. warfarina) y no se encontraron diferencias significativas en el punto de desenlace primario (nuevo infarto cerebral o muerte). Sin embargo, en el grupo tratado con warfarina murieron 47 pacientes y 149 sufrieron infartos cerebrales recurrentes, con un total de 196 eventos primarios en 1 103 pacientes tratados (17.7%). Por el contrario, en el grupo tratado con Aspirina® murieron 53 pacientes y 123 sufrieron eventos recurrentes, con un total de 176 eventos primarios en 1 103 pacientes (15.9%). Con estos hallazgos el estudio WARSS falló al confirmar la superioridad de la warfarina sobre la Aspirina®. Quizá el punto más importante de este estudio es que muestra la seguridad de la anticoagulación con rangos de INR de 1.4 a 2.8. La mayor tasa de hemorragia fue similar en ambos grupos y, aunque las tasas menores de hemorragia fueron significativamente mayores en el grupo tratado con warfarina, estos resultados muestran que la anticoagulación en estos términos es segura y con pocas complicaciones hemorrágicas mayores. Recientemente se publicaron dos grandes estudios con objetivos similares: el *Warfarin–Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial* (WASID)¹⁴ y *The European/Australa-*

sian Stroke Prevention in Reversible Ischemia (ESPRIT).¹⁵ El WASID comparó la Aspirina® en dosis de 1 300 mg al día con la anticoagulación con warfarina con INR de 2 a 3 en pacientes con infarto cerebral secundario a estenosis de 50 a 99% en alguna de las principales arterias intracraneales, medida por angiografía. El objetivo principal del estudio fue detectar a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia, para incluirlos posteriormente en un estudio de *stent* intracraneal. Los resultados mostraron que la tasa de ICT o IC recurrente fue similar en ambos grupos, aunque se presentaron 24 casos de hemorragia mayor en el grupo de warfarina y nueve en el grupo tratado con Aspirina® ($p = 0.01$), por lo que los autores concluyeron que el uso de warfarina en la prevención de nuevos eventos isquémicos cerebrales no es superior al de la Aspirina® y sí conlleva un mayor riesgo de hemorragia. Hace poco se publicaron los resultados de ESPRIT, un estudio abierto con dos objetivos principales: el primero era comparar diferentes antiagregantes plaquetarios como medida de prevención secundaria y el segundo buscaba comparar dosis ajustadas de anticoagulación con INR de 2 a 3 contra Aspirina® en dosis de 30 a 325 mg al día en pacientes con historia de eventos de isquemia cerebral o isquemia cerebral transitoria en los seis meses previos. Los resultados no mostraron diferencias significativas en los eventos de desenlace primario (recurrencia de isquemia cerebral) entre los grupos de tratamiento, pero sí se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en el grupo tratado con warfarina, por lo que los autores concluyeron que la anticoagulación no es más eficaz que la Aspirina® en pacientes con infarto cerebral aterotrombótico y que su uso incrementa la frecuencia de complicaciones hemorrágicas.

Gracias a los resultados de estos estudios se puede concluir que en los pacientes con infarto cerebral ateroscleroso no existe justificación para el uso de anticoagulantes. Existen algunas condiciones en las que empíricamente se utilizan anticoagulantes, como en las denominadas TIAs *in crescendo* y trombosis de la arteria basilar; sin embargo, en estas patologías se sugiere individualizar cada caso y manejarlo de acuerdo con la experiencia de cada centro, ya que no existe un consenso que indique cuál es el mejor tratamiento.

Anticoagulación en la prevención primaria y secundaria de infarto cerebral cardioembólico

El cardioembolismo origina cerca de 20% de todos los casos de isquemia cerebral y los infartos cerebrales de este origen tienen la característica de que son más extensos que los aterotrombóticos y de peor pronóstico funcional, según algunas series,¹⁶ además de que el infarto cerebral cardioembólico se relaciona con una transformación hemorrágica. Las guías actuales de tratamiento no indican el uso rutinario de anticoagulantes en la fase aguda del infarto cerebral y no existe un

Cuadro 8–1. Enfermedades cardíacas potencialmente embolígenas

De alto riesgo (mayor de 6% anual):

- Mixoma auricular
- Endocarditis infecciosa
- Prótesis valvular mecánica
- Estenosis mitral con fibrilación auricular
- Infarto del miocardio anterior con trombo intracavitario

Riesgo intermedio:

- Estenosis mitral sin fibrilación auricular
- Aneurisma ventricular
- Insuficiencia mitral
- Prolapso de la válvula mitral con cambios mixomatosos
- Endocarditis no bacteriana

Riesgo bajo (menor de 1% anual):

- Prolapso de la válvula mitral
 - Infarto no extenso del miocardio inferior
 - Válvula protésica biológica
 - Calcificación del anillo mitral
-

consenso que señale la mejor vía para el inicio de anticoagulación después de un infarto cerebral. Algunas patologías cardíacas implican un riesgo significativamente mayor de embolismo cerebral, como se muestra en el cuadro 8–1, donde existe la recomendación clara y basada en evidencias del empleo de anticoagulantes.⁸ Debido a la importancia que tiene, a su alta prevalencia y a la cantidad de pruebas acumuladas, en este capítulo se hace énfasis en la fibrilación auricular no valvular.

Anticoagulación en fibrilación auricular no valvular

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular, caracterizada por una actividad atrial no coordinada, que puede llevar a la precipitación de trombos en la aurícula izquierda. La FA persistente y la FA paroxística son potentes factores de predicción de un primer evento cerebrovascular isquémico o recurrente. En EUA se calcula que más de 75 000 infartos cerebrales al año son atribuidos a FA, que más de 200 000 estadounidenses son portadores de FA y que uno de cada seis infartos cerebrales ocurre en pacientes con FANV, lo cual la convierte en una de las causas más frecuentes de embolismo cardíaco e infarto cerebral cardioembólico. Debido a que su diagnóstico casi siempre precede a cualquier evento embolígeno durante varios meses o años y a la efectividad de los antitrombóticos, la mayoría de los IC secundarios a FANV son potencialmente prevenibles.¹⁷

Los estudios epidemiológicos recientes han confirmado que la FANV afecta a cerca de 1% de los adultos y a 1 de cada 25 sujetos mayores de 60 años de edad, y que cerca de 10% de los mayores de 80 años de edad son portadores de esta arritmia.^{17,18}

A la fecha se han publicado más de 20 ensayos clínicos aleatorizados que han estudiado las diferentes modalidades de terapias antitrombóticas en más de 10 000 participantes.^{19,20} En el análisis combinado de cinco de estos estudios de prevención primaria, la eficacia de la warfarina fue contundente con una reducción de 68% (IC 95%, 50 a 97) del riesgo relativo y una reducción anual absoluta de 4.5 % en pacientes con anticoagulante y de 1.4% en pacientes tratados con Aspirina®. Esta reducción del riesgo absoluto indica que se pueden prevenir 31 nuevos eventos isquémicos cerebrales en cada 1 000 pacientes tratados, con una tasa de complicaciones relativamente baja de 1.3% anual de hemorragia con el tratamiento con warfarina, en comparación con 1% con el tratamiento con Aspirina®.²¹

En un metaanálisis de tres estudios a gran escala se encontró que en la prevención secundaria la dosis ajustada de warfarina con INR de entre 2 y 3 es altamente eficaz para la prevención de eventos isquémicos cerebrales recurrentes (reducción de riesgo de todos los eventos cerebrovasculares de 60%) y que la Aspirina® es escasamente eficaz (reducción del riesgo de 21%).^{22,24}

Existe poca información acerca de la eficacia de otras alternativas de antiagregantes plaquetarios.²⁵ El estudio ACTIVE²⁶ (*Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events*) evaluó recientemente la eficacia del clopidogrel más Aspirina® en la prevención secundaria de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con FANV. Los resultados mostraron que la anticoagulación oral es superior a la combinación de clopidogrel más Aspirina® para la prevención de eventos vasculares en pacientes con FANV y alto riesgo de embolismo.

Estratificación del riesgo de anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular

La tasa de IC varía, incluso entre los pacientes con FANV, de 0.5% por año en los menores de 65 años de edad a 12% por año en los pacientes con historia de IC o ICT. Los hallazgos clínicos asociados con mayor riesgo de IC en pacientes con FANV se han definido e integrado en varios esquemas de estratificación del riesgo.²⁷⁻²⁹ La edad avanzada, la hipertensión arterial, la disfunción ventricular izquierda, el IC o el ICT previos son factores de riesgo independientes y consistentes en todos los estudios, mientras que la presencia de diabetes mellitus, la enfermedad coronaria y el género femenino han emergido, aunque de manera me-

nos consistente, como factores de mayor riesgo en modelos multivariados. Asimismo, se han identificado pacientes con riesgo relativamente bajo, los que no se benefician sustancialmente con el uso de anticoagulantes y aquellos donde los antiagregantes plaquetarios son la mejor opción terapéutica. En una serie de estudios prospectivos, denominados SPAF¹¹ (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*), se identificaron pacientes con FANV y bajo riesgo de embolismo durante el tratamiento con Aspirina® y el uso de un criterio clínico específico; se encontró una tasa de 2.0% anual para IC de cualquier gravedad y una tasa de 0.8% anual para IC incapacitante (Rankin > 2). Los criterios para la identificación de pacientes con bajo riesgo de embolismo han sido validados en estudios poblacionales de FANV y series hospitalarias.

Gracias a los estudios realizados hasta ahora, se sabe que los pacientes con FANV con ICT o infarto cerebral tienen mayor riesgo de infarto cerebral recurrente, con promedio de 12% por año cuando no se tratan con anticoagulación. En estos pacientes las dosis ajustadas de anticoagulantes orales reducen drásticamente las tasas de recurrencia de IC (cercana a 70%), mientras que los antiagregantes ofrecen un modesto decremento. Existe un consenso generalizado en todas las guías de prevención secundaria, que recomiendan anticoagulación oral con INR promedio de 2.5 para la prevención secundaria de IC en pacientes con FANV y sin contraindicación para anticoagulación.⁸

Los autores de este capítulo sugieren la utilización de la escala de CHADS 2 para la selección de pacientes candidatos y no candidatos a anticoagulación.³⁰ Esta escala consiste en asignar un punto por cada uno de los factores de mayor riesgo y dos puntos cuando existe historia de EVC previa o ICT, y los factores de mayor riesgo son: CHADS 2: C = falla cardíaca congestiva, H = hipertensión arterial, A = edad mayor de 75 años, S: IC o ICT previa. En el cuadro 8-2 se describen, de acuerdo con esta escala, el riesgo y la frecuencia de embolismo.

El efecto de la estratificación de riesgos se traduce en términos de números necesarios a tratar (NNT), donde se requiere anticoagular a 250 pacientes de bajo riesgo, a 83 de riesgo moderado y a 42 de riesgo alto para prevenir un evento embólico cerebral, y a 25 pacientes con historia de isquemia previa, para prevenir una recurrencia.

Cuadro 8-2. Estratificación del riesgo de embolismo de acuerdo con la escala CHADS 2

Puntaje	Riesgo	Frecuencia observada por año
0	Bajo	1.5%
1	Moderado	2.5%
2	Moderado	3.5%
> 2	Alto	> 5%

Anticoagulación de ancianos con FANV

Quizá uno de los puntos que más preocupan al momento de decidir la anticoagulación es la selección de los pacientes con mayor riesgo de complicaciones. El médico tiene que decidir entre el beneficio de la reducción del riesgo de eventos embólicos y el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Se sabe que la presencia de lesiones de la sustancia blanca (leucoaraiosis), la intensidad de la anticoagulación, algunos trastornos clínicos concomitantes, el uso simultáneo de otros medicamentos y la edad avanzada son factores que pueden asociarse con complicaciones de tipo hemorrágico. En especial la edad mayor de 70 años ha sido uno de los principales argumentos para no utilizar anticoagulantes en sujetos con indicación para su uso, pues se aduce mayor frecuencia de lesión de sustancia blanca, mayor riesgo de caídas, comorbilidad con otras patologías (como angiopatía amiloide) y mayor dificultad para el control de la anticoagulación por las fallas de memoria y el deterioro cognoscitivo frecuentes en estos grupos etarios. Sin embargo, se cuenta con información de estudios recientes realizados en sujetos mayores de 70 años de edad, en los que el uso de anticoagulantes no incrementó el riesgo de complicaciones hemorrágicas y sí confirmó su efectividad en la reducción del riesgo de eventos embólicos cerebrales.³¹ El estudio FFAACS³² comparó la anticoagulación (promedio de INR de 2.3) con la anticoagulación más Aspirina® en 157 pacientes con FANV con una edad promedio de 74 años, con uno o más factores de riesgo vascular. Este estudio no concluyó el año de seguimiento, por falta de apoyo y por escaso reclutamiento; no obstante, se observó que, aunque la frecuencia de hemorragias menores fue significativamente mayor en los que recibieron la combinación de Aspirina® y warfarina, la tasa de hemorragia mayor (1.4% por año) fue menor que la reportada en otras series.

El estudio BAFTA (*Birmingham Atrial Fibrillation Treatment in the Aged*)³³ comparó recientemente en 973 pacientes con FANV con edad promedio de 81.5 años la administración de warfarina con INR entre 2 y 3 vs. Aspirina® en dosis de 75 mg/día, con el fin de definir el riesgo–beneficio de la anticoagulación en los ancianos.

Después de 2.3 años de seguimiento se encontraron 24 eventos primarios (21 IC, dos hemorragias intracraneales y un embolismo sistémico) en pacientes asignados al brazo de warfarina y 48 eventos (44 IC, una hemorragia intracerebral y tres embolismos sistémicos) en los asignados a Aspirina®, lo cual dio un riesgo anual de 1.8 vs. 3.8%, IC 95%, 0.7 a 3.2. El riesgo anual de hemorragia extracraneal fue de 1.4% con warfarina vs. 1.6% con Aspirina®. En conjunto, los resultados de estos estudios confirman el beneficio de la anticoagulación en pacientes con FANV, independientemente de su edad, lo cual indica que los pacientes con FANV mayores de 75 años de edad deberán ser tratados con anticoagulación, a menos que exista una contraindicación clara para su uso.

Anticoagulación inmediata después de un infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular

La recurrencia temprana parece ser discretamente más común en los pacientes con FANV que otros subtipos de infarto cerebral,³⁴⁻³⁶ presentándose en cerca de 5% en los primeros 14 días en los pacientes con FANV tratados con Aspirina®. Los efectos del uso de Aspirina® en estos pacientes han sido cuantitativamente diferentes en los dos principales estudios aleatorizados en los que se probó este medicamento. El análisis combinado de estos estudios mostró una reducción no significativa del riesgo de 20%. Los dos ensayos en los que se probó la heparina (no fraccionada subcutánea en el IST³⁴ y de bajo peso molecular intravenosa en el HAEST³⁷) reportaron efectos diferentes en las tasas de recurrencia temprana. Se pueden discutir las diferencias metodológicas de los estudios, pero el punto importante es que ningún ensayo ha mostrado beneficio de la anticoagulación en el pronóstico funcional a los tres y a los seis meses, y ningún estudio ha mostrado el beneficio de las heparinas de bajo peso molecular en pacientes con infarto cerebral cardioembólico.

La información de que se dispone actualmente muestra que la recurrencia temprana en infartos cerebrales de origen cardioembólico es menos frecuente que lo que se suponía hace algunas décadas. Sin embargo, debido a las variedades metodológicas de los estudios con los que ahora se cuenta, continúa sin aclararse en qué medida la heparina reduce las recurrencias tempranas. Quizá en algunos subgrupos, principalmente los de pacientes con mayor riesgo de embolismo, como en los pacientes en los que se detecta la presencia de un trombo por ecocardiografía, pudiera tener mayor beneficio, pero esto aún no se ha probado en ningún estudio clínico.

La superioridad de la anticoagulación sobre la Aspirina® para la prevención de IC en pacientes con FANV con historia de IC o ICT reciente se demostró en el Estudio Europeo de Fibrilación Auricular.²³ A menos que exista una clara contraindicación, los pacientes con IC o ICT reciente secundaria a FANV deberán recibir anticoagulación a largo plazo, más que antiagregantes. No existen pruebas de que la combinación de anticoagulantes con antiagregantes reduzca el riesgo de IC, en comparación con la anticoagulación.

Con las evidencias disponibles, parece razonable administrar Aspirina® en la fase aguda del infarto cerebral con heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas en pacientes con hemiplejía. La anticoagulación oral a largo plazo debe iniciarse tan pronto como el paciente se encuentre clínica y neurológicamente estable, y discontinuar la Aspirina® cuando se alcance la dosis terapéutica de la anticoagulación oral (INR entre 2 y 3).⁸ Las guías de prevención secundaria de la Sociedad Estadounidense del Corazón (AHA) recomiendan la anticoagulación oral dentro de las dos semanas siguientes al infarto

cerebral o ICT; sin embargo, se recomienda individualizar el tratamiento en los casos de descontrol hipertensivo o infartos extensos.

Infarto agudo del miocardio y trombo ventricular izquierdo

El IC o embolismo sistémico en pacientes con infarto agudo del miocardio (IAM) no complicado es poco frecuente, pero en los pacientes con IAM complicado con trombo del ventrículo izquierdo puede ocurrir hasta en 12% de los casos. Es más frecuente en la localización anterior que en la inferior y puede alcanzar hasta 20% en los casos con localización anteroapical.³⁸ La incidencia de embolismo es mayor durante el periodo de la formación del trombo, que ocurre en los tres primeros meses. La AHA recomienda⁸ para los pacientes con IC o ICT secundarios a IAM, en los cuales se ha identificado por ecocardiografía un trombo mural del ventrículo izquierdo, la anticoagulación oral con rangos de INR de 2 a 3 durante un periodo de al menos tres meses y máximo de un año. La individualización del caso y el inicio de la anticoagulación dependerán de la extensión del infarto cerebral y de las condiciones sistémicas y neurológicas de cada paciente.^{38,39} Dos estudios con pacientes con IAM^{40,41} incluyeron un total de 4 618 pacientes y encontraron que la warfarina (INR de 2.8 a 4.8) reduce el riesgo de IC, en comparación con el placebo, en 55 y 40% de los casos a los 37 meses de seguimiento. En el estudio SAVE,⁴⁰ la warfarina y la Aspirina® (administradas por separado) se relacionaron con bajo riesgo de IC, lo cual no ocurrió en ausencia de tratamiento antitrombótico. La Aspirina® redujo la tasa de IC \approx 20%. Otras terapias potenciales para prevenir el IC recurrente en estos casos incluyen Aspirina® (dosis de 50 a 325 mg/día), la combinación de Aspirina® (25 mg dos veces al día) y dipiridamol de liberación prolongada (200 mg dos veces al día), y clopidogrel (75 mg/día).

Cardiomiopatía

En pacientes con cardiomiopatía dilatada la tasa de IC parece ser similar a la asociada con cardiomiopatía secundaria a cardiopatía isquémica. Se estima que al año ocurren alrededor de 72 000 infartos cerebrales relacionados con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, que a cinco años llega a ser de hasta 45%. Los anticoagulantes orales se prescriben en ocasiones para la prevención de eventos isquémicos cerebrales, aunque no existen estudios clínicos aleatorizados que demuestren la eficacia de la anticoagulación. Entre los estudios reportados puede mencionarse el estudio WASH (*Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure*),⁴² que comparó la administración de Aspirina® con la de warfarina en pacientes con

falla cardíaca y no demostró diferencias significativas en el punto de desenlace primario (muerte, IAM no fatal o infarto cerebral no fatal) entre los grupos de tratamiento. Las recomendaciones de la AHA indican que en los pacientes con IC o ICT con cardiomiopatía dilatada se pueden considerar la anticoagulación (INR de 2.0 a 3.0) o los antiplaquetarios para la prevención de eventos recurrentes.

En el cuadro 8-1 se describen las patologías cardíacas con mayor riesgo de embolismo, consideradas así con base en su frecuencia de embolismo anual. Las de mayor riesgo deben recibir anticoagulación de manera crónica como medida de prevención primaria, mientras que los pacientes con antecedentes de ICT o IC la deben recibir como medida de prevención secundaria. El momento de inicio de la anticoagulación en la fase aguda del IC debe individualizarse, pues, como se sabe, la extensión del IC y la transformación hemorrágica son factores que incrementan el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Anticoagulación en pacientes con infarto cerebral con otros mecanismos de producción

La anticoagulación también se recomienda en los casos de IC secundario a estados hipercoagulables y aún es tema de debate si los pacientes con disección arterial cervicocerebral (DACC) deben recibir tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes. En estos casos se ha extendido el uso de anticoagulación en los últimos años. Los argumentos que apoyan su uso incluyen la observación de microémbolos detectados por Doppler transcraneal, la oclusión de ramas distales y el patrón tomográfico del infarto, los cuales indican un mecanismo embólico. Los reportes recientes no han demostrado la extensión del hematoma intramural, la progresión del grado de estenosis o los síntomas por compresión con el uso de heparina o de anticoagulación oral. Por el contrario, algunos reportes señalan que el tratamiento temprano con heparina retrasa la oclusión de la arteria y que este retraso es proporcional al grado de anticoagulación.⁴³⁻⁴⁶

En ausencia de ensayos clínicos se han realizado revisiones sistemáticas sobre el tema, con el fin de aclarar si el uso de antitrombóticos es una medida efectiva y segura, y cuál es el mejor tratamiento. Por desgracia, parte de las conclusiones indican que, debido al número de casos que se requieren para poder comparar ambos tratamientos, la realización de ensayos parece poco factible, aunque necesaria. A pesar de que no existen hasta ahora pruebas de la superioridad de la anticoagulación sobre los antiagregantes, las recomendaciones de los expertos incluyen su utilización durante un periodo de tres a seis meses en los casos que no presentan contraindicación para su uso.⁴⁶

En conclusión, en los pacientes mayores de 70 años de edad con infarto cerebral se deberá buscar específicamente FANV persistente o paroxística, para ini-

ciar el tratamiento con anticoagulación de acuerdo con la estratificación del riesgo. Es probable que en un futuro cercano se disponga de otros medicamentos anticoagulantes con mecanismo de acción y vía de administración diferentes a los actuales y con menos interacción con medicamentos y alimentos, lo cual facilitará su uso. Por el momento es importante seleccionar a los pacientes candidatos a anticoagulación y llevar a cabo su correcto seguimiento.

REFERENCIAS

1. **Adams HP, Davis PH:** Antithrombotic therapy for acute ischemic stroke. En: Mohr JP, Choi DW, Grotta J *et al.*: *Stroke, pathophysiology, diagnosis, and management*. Filadelfia, Churchill Livingstone, 2004:953–969.
2. Cardiogenic brain embolism: the Second Report of Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;46:727–741.
3. **Horning CR, Brainin M, Mast H:** Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. *Neuroepidemiology* 1994;13:318.
4. **Brodellick JP, Phillips SJ, O'Fallon WM:** Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992;23:1250–1256.
5. **Broderick JP, Phillips SJ, O'Fallon M, Frey Whisnant JP:** Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992;23:1250–1256.
6. **Hart RG:** Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet* 1992;339:589–94.
7. Base de datos reciente.
8. **Sacco RL, Adams R, Albers G, Benavente O, Furie K *et al.*:** Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577–617.
9. **Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE:** An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–546.
10. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–1262.
11. Adjusted-dose warfarin vs. low-intensity, fixed-dose warfarin plus Aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial. *Lancet* 1996;348:633–638.
12. **Halperin JL, for the Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators:** Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003;146:431–438.
13. **Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL *et al.*, for the Warfarin–Aspirin Recurrent Stroke Study Group:** A comparison of warfarin and Aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1444–1451.
14. **Chimowitz MLM, Howlett SH *et al.*:** Warfarin–Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) trial: final results. *Stroke* 2004;35:235.

15. **Gorter JW:** Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors: Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT), European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups. *Neurology* 1999;53:1319–1327.
16. **Jorgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS:** Acute stroke with atrial fibrillation: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765–1769.
17. **Hart R, Halperin JL, Pearce L, Anderson DC, Kronmal R et al., for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators:** Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Trials. *Ann Neurol* 2003;138:831–838.
18. **Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Fihn SD, Sieck JO et al.:** Risk factors for complication of chronic anticoagulation. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1993;322:428–432.
19. **Hart RG, Halperin JL:** Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803–808.
20. **Pearce LA, Hart RG, Halperin JL:** Assessment of three schemes for stratifying stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Med* 2000;109:45–51.
21. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449–1457.
22. **Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE:** An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540–546.
23. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255–1262.
24. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB:** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988.
25. **Dale J, Myhre E, Storstein O, Stormorken H, Efskind L:** Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101–111.
26. **Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S et al., ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators:** Clopidogrel plus Aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE): a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;367(9526):1903–1912.
27. **Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA:** Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30 years follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 1985;254:3449–3457.
28. **Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ et al.:** Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–844.
29. **Gage B, Waterman A, Shannon W, Boechler M, Rich MW et al.:** Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
30. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:6–12.
31. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB:** Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147:1561–1564.
32. **Lechat P, Lardoux H, Mallet A, Sánchez P, Derumeaux G et al.:** Anticoagulant (fluidione)-Aspirin combination in patients with high-risk atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:245–252.

33. **Mant J, Hobbs R, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D et al.:** Warfarin versus Aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;370:493–503.
34. International Stroke Trial Collaborative Group: The International Stroke Trial (IST): a randomized trial of Aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569–1581.
35. **Lamassa M, Di Carlo AA, Pracucci G, Basile AM, Spolveri F et al.:** Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke* 2001;32:392–398.
36. **Carlsson J, Miketic S, Flicker E, Erdogan A, Haun S et al.:** Neurological events in patients with atrial fibrillation: outcome and preventive practices. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2000;89:1090–1097.
37. **Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM, for the HAEST Study Group (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial):** Low molecular-weight heparin vs. Aspirin in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomized trial. *Lancet* 2000;355:1205–1210.
38. **Sutton E, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA et al.:** Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251–257.
39. **Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, Basta L, Brown EJ Jr et al.:** Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
40. **Pfeffer MA, Braunwald E, Moyer LA, Basta L, Brown EJ Jr et al.:** Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial: the SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
41. **Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC et al.:** Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997;336:251–257.
42. **Cleland JG, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R et al.:** The Warfarin/Aspirin Study in Heart Failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:157–164.
43. **Norris J:** Controversies in stroke: extracranial arterial dissection, anticoagulation is the treatment of choice. *Stroke* 2005;36:2041–2042.
44. **Lyrer PA:** Controversies in stroke: extracranial arterial dissection, anticoagulation is the treatment of choice: against. *Stroke* 2005;36:2042–2043.
45. **Geoffrey AD, Davis S:** Controversies in stroke: extracranial arterial dissection, anticoagulation is the treatment of choice. *Stroke* 2005;36:2043–2044.
46. **Engelter S, Brandt T, Debetto S, Caso V et al.:** Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007;38:2605–2611.

Estenosis carotídea aterosclerosa. Cómo decidir una endarterectomía vs. la colocación de *stent* vs. sólo tratamiento médico

En 1951 M. Fisher¹ realizó la primera descripción integral de la relación entre enfermedad carotídea extracraneal y síntomas isquémicos cerebrales. Desde entonces se sabe que el sitio más común de aterosclerosis de las arterias cerebrales lo constituye la bifurcación carotídea, en la región cervical. A pesar de que en 1954 Eastcott y col. publicaron la primera endarterectomía carotídea,² ha tomado más de 50 años conocer con detalle la efectividad y las limitaciones de los procedimientos de revascularización carotídea. La endarterectomía carotídea es un procedimiento ampliamente estudiado en ensayos clínicos controlados y es muy eficaz cuando se realiza bajo estrictos criterios de selección de los pacientes y destreza del cirujano.

La colocación de *stent* carotídeo con protección distal se ha convertido durante la última década en una tecnología promisoriosa en rápida evolución como alternativa eficaz a la endarterectomía. Sin embargo, y a pesar de los importantes adelantos en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad carotídea, todavía existe mucha incertidumbre acerca de los diversos aspectos de la estenosis carotídea, como los riesgos, el pronóstico a largo plazo y el tratamiento ideal en determinadas circunstancias.

Entre 10 y 15% de los infartos cerebrales son secundarios a enfermedad carotídea aterosclerosa y alrededor de 50% de los casos son precedidos por ataques isquémicos transitorios (retinianos o hemisféricos).^{3,4} Aunque los síndromes clínicos resultantes de la enfermedad carotídea son muy diversos y van desde los transitorios hasta los catastróficos, se reconocen tres mecanismos fisiopatológicos básicos (figura 9-1):

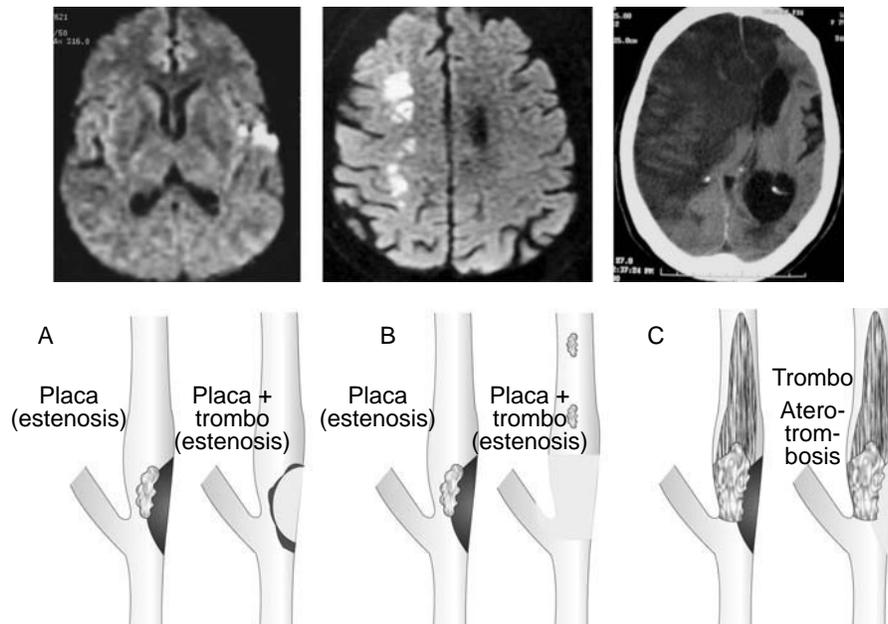


Figura 9–1. Mecanismos fisiopatológicos de la isquemia cerebral en la enfermedad carotídea aterosclerosa extracraneal. **A.** Oclusión de arterias retinianas o cerebrales intracraneales debido a embolismo arteria–arteria, por desprendimiento del émbolo a partir de la placa de ateroma carotídea vulnerable o inestable. **B.** Insuficiencia hemodinámica por estenosis carotídea muy grave (conocida como “oclusión subtotal”) y vías colaterales inadecuadas, que produce isquemia en zonas limítrofes entre territorios arteriales, como se observa en la IRM, donde la isquemia se distribuye entre la arteria cerebral anterior y la arteria cerebral media. **C.** Oclusión aterotrombótica con extensión anterógrada del trombo hasta la zona intracraneal que produce infarto hemisférico masivo.

1. Oclusión de las arterias retinianas o cerebrales intracraneales debido a embolismo arteria–arteria, por desprendimiento del émbolo a partir de la placa de ateroma carotídea vulnerable o inestable. Estos émbolos arteria–arteria casi siempre se manifiestan como infartos corticales menores o como ataques isquémicos transitorios retinianos (*amaurosis fugax* monocular) o hemisféricos que se manifestarán clínicamente dependiendo del sitio de la oclusión arterial en el territorio irrigado por la carótida interna.
2. Oclusión aterotrombótica con extensión anterógrada del trombo hasta la región intracraneal involucrando los orígenes de las arterias cerebral anterior y cerebral media. En ausencia de vías colaterales por las comunicantes anterior y posterior, este tipo de oclusión da lugar al llamado infarto hemisférico “maligno”, que involucra todo el territorio de las arterias cerebral media y

cerebral anterior (ramas terminales de la carótida interna). Este tipo de infarto se asocia con una mortalidad mayor de 80% por hipertensión intracraneana y herniación uncal. Por otra parte, si la oclusión ocurre de manera gradual y se desarrollan adecuadas vías colaterales, la oclusión aterotrombótica de la carótida se convierte en “benigna”, con síntomas menores, o incluso puede pasar inadvertida.

3. Insuficiencia hemodinámica por estenosis carotídea muy grave (conocida como “oclusión subtotal”) y vías colaterales inadecuadas. En estos casos la isquemia se produce a nivel distal en las zonas limítrofes entre territorios arteriales, principalmente de cerebral media y cerebral anterior, ya que son las que reciben el menor flujo sanguíneo. A diferencia de las manifestaciones clínicas de los émbolos arteria–arteria, que suelen ser cambiantes dependiendo del sitio donde se aloja cada émbolo, los síntomas de tipo hemodinámico suelen ser estereotipados, ya que siempre es la misma área cerebral la que sufre la isquemia cerebral.

Es importante recordar que la aterosclerosis carotídea consiste en un *continuum* de etapas que inicia con el engrosamiento de la íntima–media de la pared carotídea hasta la formación de la placa de ateroma asintomática que en algún momento se transforma en una “placa inestable o vulnerable” sintomática. Aunque este concepto de “placa vulnerable” está bien establecido como mecanismo fisiopatológico de los síndromes coronarios agudos, sólo se ha comenzado a demostrar en los pacientes con enfermedad carotídea.^{5,6} En un estudio de 269 placas de ateroma de pacientes sintomáticos y asintomáticos obtenidas por endarterectomía carotídea se demostró que las placas que eran trombóticamente activas y estaban asociadas con un mayor infiltrado inflamatorio —es decir, “placas vulnerables o inestables” — fueron más frecuentes en los pacientes con infarto cerebral mayor (74% de 96 pacientes) que en los pacientes con isquemia cerebral transitoria (35% de 91 casos), en comparación con sólo 15% en los pacientes asintomáticos.⁷ Sin embargo, en la práctica clínica la identificación de pacientes con placas carotídeas “vulnerables” mediante los métodos de diagnóstico disponibles es aún limitada. Aunque existen algunas características ultrasonográficas que se asocian con “placas vulnerables”, sigue siendo poco confiable basarse en resultados ultrasonográficos. Es probable que las nuevas técnicas de ultrasonografía y de IRM permitan definir en un futuro a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar síntomas.^{8–12} A pesar de que las características de las placas son importantes desde el punto de vista fisiopatológico, en la actualidad está bien establecido que clínicamente es más importante el grado de la estenosis —manifestado como el porcentaje de estrechamiento de la arteria carótida—, de tal forma que el grado de estenosis que condiciona la placa de ateroma a la luz de la arteria es el factor determinante del riesgo de aterotrombosis y embolismo; cuanto mayor sea el grado

de estenosis, mayor será el riesgo de eventos isquémicos distales, hasta que se alcanza un nivel crítico y se acerca a la oclusión, en cuyo caso el riesgo baja de manera significativa.¹² Por consiguiente, la práctica clínica actual está orientada al restablecimiento de la luz carotídea y los médicos muchas veces tienen la necesidad de decidir la recomendación de someter al paciente con estenosis carotídea a revascularización carotídea o no hacerlo.

Los procedimientos de revascularización carotídea tienen sentido siempre y cuando la reducción del riesgo de infarto cerebral que mediante ellos se obtenga fuese significativamente mayor que la reducción de dicho riesgo mediante el tratamiento médico. De hecho, en el análisis de riesgos y beneficios es necesario contemplar el riesgo inherente a las intervenciones invasivas, sea endarterectomía o colocación de *stent*, ya que la prevención de infartos cerebrales constituye el marcador de su eficacia, aunque también es la complicación más temida.¹³

El riesgo de presentar eventos isquémicos en territorio carotídeo es significativamente mayor en las personas con síntomas que en sus contrapartes libres de síntomas. En efecto, a través de estudios observacionales,¹⁴⁻¹⁶ y posteriormente gracias al conocimiento obtenido en los grandes ensayos clínicos controlados que compararon la endarterectomía carotídea con “el mejor tratamiento médico”, ha quedado claro que el riesgo de presentar infarto cerebral secundario a aterotrombosis carotídea depende en gran medida del hecho de que hayan existido o no síntomas de isquemia cerebral (p. ej., isquemia cerebral o retiniana transitorias, e infarto cerebral o retiniano). Asimismo, los estudios aleatorizados demostraron que la morbimortalidad perioperatoria (establecida en un rango de 30 días posoperatorios) es distinta en los pacientes con síntomas (quienes tienen un riesgo de infarto cerebral o muerte de alrededor de 6%) que en los sujetos sin ellos, donde las tasas de infarto cerebral o muerte son menores de 3%.¹⁷

Por ello es conveniente evaluar la utilidad de las intervenciones terapéuticas como recursos preventivos de manera separada para los casos de pacientes sintomáticos y los de pacientes con ausencia de síntomas.

ESTENOSIS CAROTÍDEA SINTOMÁTICA

Para considerar que una placa de ateroma carotídea es sintomática deben reunirse dos factores:

1. Que los síntomas se hayan presentado en fechas recientes y no más de seis meses atrás.
2. Que los síntomas correspondan claramente a focalización en el territorio carotídeo, ya que diversos síntomas neurológicos inespecíficos, sobre todo

Criterios para determinar el grado de estenosis

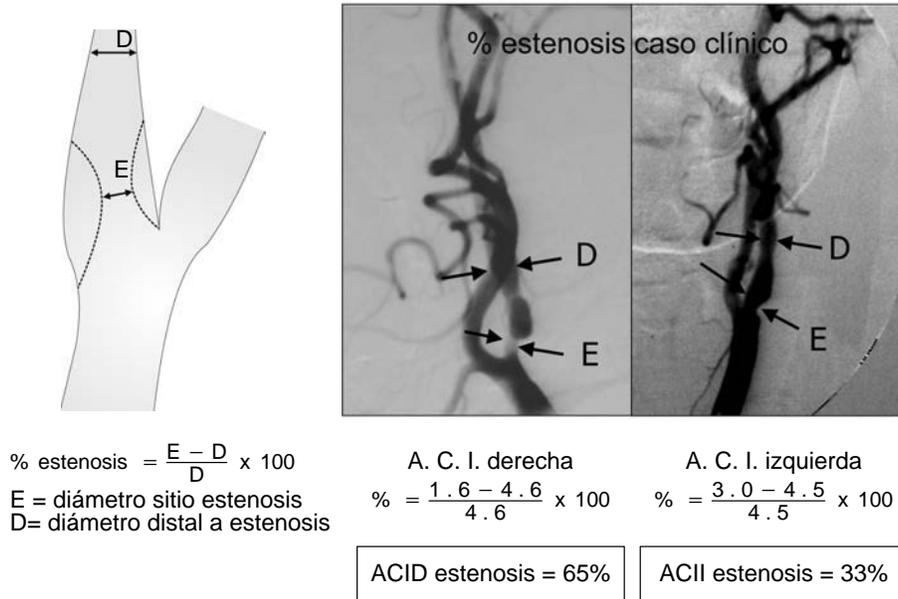


Figura 9-2. Diagrama esquemático de la bifurcación carotídea extracraneal con el método de medición de NASCET,²⁴ para determinar el grado de estenosis de la carótida interna mediante una angiografía. También se muestran los cálculos de los grados de estenosis de la carótida derecha e izquierda de un caso de estenosis carotídea bilateral.

cuando son transitorios (síncope, mareo, confusión, etc.), se llegan a atribuir a una estenosis carotídea identificada de manera incidental.^{18,19}

Endarterectomía carotídea

Las conclusiones de dos grandes ensayos clínicos controlados con resultados semejantes y consistentes entre sí han definido los riesgos y beneficios de la endarterectomía carotídea en pacientes sintomáticos; dichos estudios son el *European Carotid Surgery Trial* (ECST)^{20,21} y el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET).^{22,23}

En ellos, los pacientes se clasificaron en tres categorías de acuerdo con el grado de estenosis:

1. Menor de 49%.
2. Entre 50 y 69%.
3. Estenosis severa (de 70 a 99%).

Cuadro 9–1. Principales resultados de los estudios NASCET y ESCT de endarterectomía carotídea

Grado de estenosis	No. de pacientes	Riesgo a 2 años (%)*		RRA (%)	RRR (%)	NNT	Riesgo perioperatorio (%)**
		Tratamiento médico	Tratamiento quirúrgico				
70 a 99%							
NASCET	659	24.5	8.6	15.9	65	6	5.8
ESCT	501	19.9	7.0	12.9	85	8	5.6
50 a 69%							
NASCET	858	14.6	9.3	5.3	36	19	6.9
ESCT	684	9.7	11.1	-1.4	-14	—	9.8
< 50%							
NASCET	1 368	11.7	10.2	1.5	13	67	6.5
ESCT	1 822	4.3	9.5	-5.2	-109	—	6.1

* Riesgo de EVC ipsilateral a la estenosis carotídea. ** Riesgo de EVC o defunción en los siguientes 30 días al procedimiento quirúrgico. RRA = reducción del riesgo absoluto; RRR = reducción del riesgo relativo; NNT = número necesario a tratar para prevenir un EVC ipsilateral a la estenosis carotídea; NASCET = *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial*; ESCT = *European Carotid Surgery Trial*. Todas las mediciones son acordes con el método usado en el estudio NASCET.

Aunque existen varios métodos para medir el grado de estenosis, el que se utiliza en la práctica clínica actual es el método NASCET (figura 9–2).²⁴ En el cuadro 9–1 se muestran los principales resultados de estos dos grandes ensayos clínicos de acuerdo con el grado de estenosis, incluyendo la reducción del riesgo absoluto y relativo, el número necesario de casos a tratar para prevenir un infarto cerebral y la tasa de complicaciones perioperatorias.^{17,20–23} Tras el análisis comparativo de riesgos y beneficios, la endarterectomía carotídea resultó ser definitivamente útil y mejor que cualquier tratamiento médico disponible en los pacientes sintomáticos con enfermedad carotídea severa (estenosis igual o mayor de 70%).^{20,22} Asimismo, quedó claro que los pacientes con estenosis carotídea menor de 50% no se benefician con el procedimiento quirúrgico.^{21,23} El grupo de pacientes con estenosis carotídea de 50 a 69% obtuvo beneficios marginales, por lo que deben analizarse otros factores, además del grado de estenosis para que la intervención sea de utilidad.

Para poder generalizar los resultados de los estudios ECST y NASCET se requiere que los pacientes en quienes se pretende realizar la endarterectomía tengan características semejantes a las de los que participaron en dichos estudios. Los pacientes fueron elegibles bajo criterios claros y explícitos, ya que se incluyeron cuando se documentó que el evento isquémico cerebral o retiniano ocurrió dentro de los seis meses previos a su aleatorización, la expectativa de vida calculada era

mayor de cinco años y no se presentaron enfermedades concomitantes serias (insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca grave, insuficiencia hepática, cáncer, etc.). Por otro lado, el grado de estenosis carotídea es, sin duda, el criterio principal de estratificación del riesgo para la toma de decisiones, aunque en los últimos años se han sumado otros factores relevantes:

- a. Para que el beneficio sea congruente, el riesgo perioperatorio no debe ser mayor de 6%, por lo que es fundamental conocer la destreza del cirujano. En virtud de que los niveles de complicaciones perioperatorias se obtienen sólo cuando el equipo quirúrgico es experimentado, resulta conveniente que un procedimiento de esta naturaleza se realice en centros que cumplan con este requisito.²⁵
- b. El mayor beneficio se obtiene si la intervención se realiza durante las primeras semanas del evento sintomático, ya que, de hecho, el beneficio se diluye sustancialmente después de 12 semanas.²⁶
- c. El beneficio es muy notable en los pacientes cuyo evento sintomático es un infarto cerebral menor (no discapacitante), en comparación con los eventos isquémicos transitorios, sobre todo los retinianos (*amaurosis fugax*).²⁶
- d. La endarterectomía resulta eficaz en todos los grupos etarios. De hecho, los adultos mayores (de más de 75 años de edad) se benefician proporcionalmente más que sus contrapartes más jóvenes.²⁷
- e. Las mujeres con placas de ateroma que presentan síntomas se beneficiaron de la endarterectomía mucho menos que los hombres, en especial cuando la estenosis carotídea fue menor de 70%, por lo que deben considerarse otros factores para tomar la decisión de someterlas a una endarterectomía.^{17,21,23}
- f. La evidencia angiográfica de placas irregulares o ulceradas incrementa el riesgo de infarto cerebral, por lo que el beneficio quirúrgico es mayor.^{28,29}
- g. La presencia de oclusión carotídea contralateral incrementa el riesgo de complicaciones perioperatorias.³⁰
- h. La endarterectomía sigue siendo eficaz en los pacientes con estenosis arterial intracraneal concomitante e ipsilateral a la estenosis carotídea que se desea intervenir (estenosis en tándem), siempre y cuando la estenosis intracraneal sea de menor magnitud que la carotídea.³¹
- i. En los pacientes con una adecuada circulación cerebral colateral es menor el riesgo de desarrollar infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria.³²
- j. Cuando existe estenosis de 99% con indicios de “oclusión subtotal” (arteria “casi ocluida”), el riesgo de desarrollar infarto cerebral disminuye en gran medida, incluso con el tratamiento médico.³³

Considerando todos estos factores, los investigadores del ESCT y el NASCET concluyeron que la decisión de realizar la endarterectomía debe individualizarse

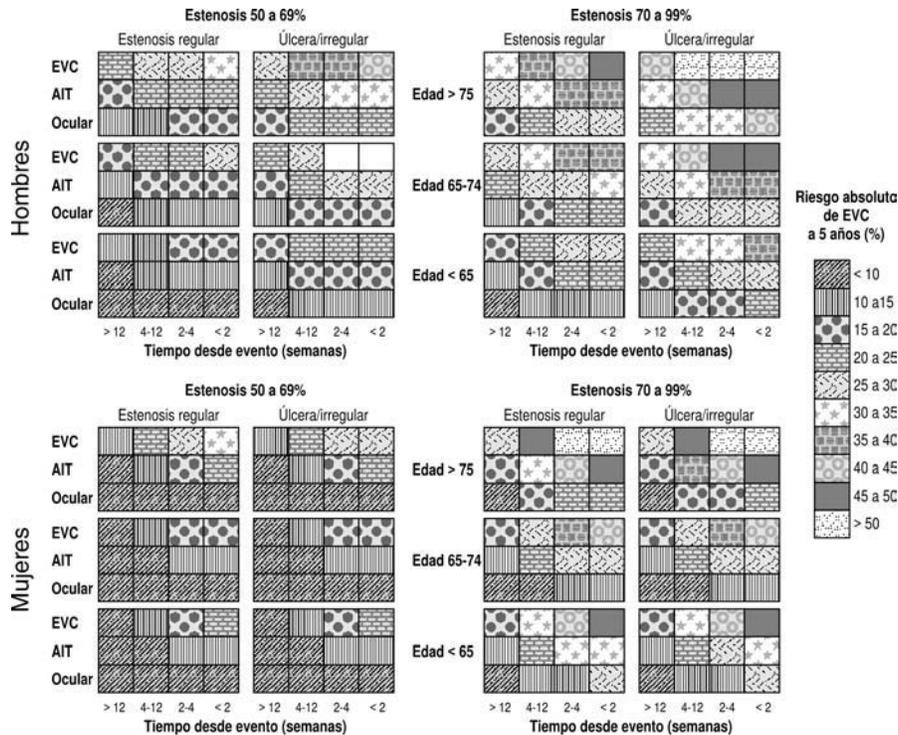


Figura 9-3. Predicción del riesgo absoluto de EVC isquémico en pacientes con estenosis carotídea sintomática considerando el género, la edad, el grado de estenosis, la característica de la placa de ateroma, el tipo de evento isquémico y el tiempo transcurrido desde que ocurrió (modificado de la referencia 34).

y propusieron un esquema que incluye los principales factores mencionados, el cual permite determinar el riesgo absoluto en los siguientes cinco años de desarrollar infarto cerebral ipsilateral posterior a la estenosis carotídea (figura 9-3).^{34,35} Cuanto mayor sea el riesgo, mayor será la urgencia de la intervención, mientras que sería poco útil en pacientes con riesgos menores de 15% (riesgo anual de 3% o menor).

Tratamiento endovascular con *stent* carotídeo

La terapia endovascular con colocación de *stent*, con o sin angioplastia carotídea, es un procedimiento eficaz que se utiliza ampliamente para el tratamiento de estenosis ateroscleróticas en varios territorios arteriales del organismo. A pesar de que aún son escasas las pruebas que apoyan su valor en ensayos clínicos controla-

dos, la terapia endovascular se realiza cada vez con más frecuencia en pacientes con estenosis carotídea como procedimiento alternativo a la endarterectomía.³⁶ Actualmente se prefiere realizar la colocación primaria del *stent* carotídeo (con mínima o nula angioplastia) con la incorporación de un dispositivo endovascular de protección distal que evita la microembolización cerebral inducida por el desprendimiento durante el procedimiento de partículas de la placa aterosclerótica.³⁷ Las principales ventajas de la terapia endovascular consisten en que se evitan los riesgos inherentes a la anestesiología y las complicaciones locales menores, como hematomas en la herida quirúrgica o lesión a los nervios craneales (usualmente el laríngeo recurrente del X).

Existe un número muy limitado de ensayos clínicos controlados que comparan la colocación de *stent* con la endarterectomía carotídea. El estudio SAPHIRE (*Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Trial*)³⁸ incluyó a 334 pacientes, de los cuales sólo 30% presentaban síntomas con estenosis mayor de 50%, mientras que 70% presentaban estenosis carotídea asintomática. A partir de los resultados de este estudio, la única indicación de la terapia endovascular es en pacientes que requieren revascularización carotídea, pero que por diferentes motivos no son candidatos a la endarterectomía.

En 2006 se publicaron los dos principales ensayos clínicos controlados que compararon las dos modalidades de revascularización en pacientes sintomáticos: el estudio SPACE (*Stent-Protected Angioplasty vs. Carotid Endarterectomy*)³⁹ y el estudio EVA-3S (*Endarterectomy versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis*).⁴⁰ El diseño de ambos estudios se enfocó en demostrar que la terapia endovascular no era inferior a la endarterectomía, pero se terminaron antes de tiempo porque no alcanzaron este objetivo y por motivos de seguridad. En el cuadro 9-2 se describen las principales características y resultados de estos estudios. Cuando se utilizaron los resultados de desenlace primario comparables (EVC ipsilateral o defunción a los 30 días del procedimiento), ambos estudios mostraron resultados similares: en el brazo de terapia endovascular del estudio SPACE la tasa fue de 7.7% (IC 95%, 5.7 a 10.1%), mientras que en EVA-3S fue de 9.6% (IC 95%, 6.3 a 13.8%). En el brazo de tratamiento quirúrgico, la tasa de EVC ipsilateral o muerte fue menor en el EVA-3S (3.9%) que en el estudio SPACE (6.5%); sin embargo, esa menor tasa de eventos puede ser consecuencia del azar, ya que el intervalo de confianza del EVA-3S (IC 95%, 1.9 a 7.0%) incluye el valor de 6.5% observado en el SPACE.⁴¹

La edad parece ser un factor determinante en las complicaciones perioperatorias de la terapia endovascular. Un subanálisis del estudio SPACE mostró que el riesgo de complicaciones se incrementa en forma sustancial con la edad (la edad de corte para evolución desfavorable fue de 68 años).⁴² Asimismo, en la primera etapa de seguridad del estudio CREST (*Carotid Revascularization: Endarterectomy vs. Stent Trial*),⁴³ que está en progreso, se observó que la tasa de complica-

Cuadro 9–2. Ensayos clínicos controlados de endarterectomía vs. *stent* en la estenosis carotídea sintomática

	SPACE		EVA–3S	
	Terapia endovascular	Tratamiento quirúrgico	Terapia endovascular	Tratamiento quirúrgico
N	599	584	261	259
Hombres (%)	72.0	71.6	72.4	78.0
Edad promedio (años)	67.6	68.2	69.1	70.3
Grado de estenosis	> 50%	> 50%	> 60%	> 60%
Dispositivo de protección	27%		91.9%	
Tipo de <i>stent</i>	Wallstent, Precise, Aculink		Wallstent, Precise, Aculink	
Desenlaces primarios	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Defunción	4 (0.67)	5 (0.86)	2 (0.77)	3 (1.16)
EVC isquémico	45 (7.5)	36 (6.2)	23 (8.8)	7 (2.7)
EVC discapacitante	24 (4.0)	17 (2.9)	7 (2.7)	1 (0.38)
Defunción + EVC	46 (7.7)	38 (6.5)	25 (3.4)	10 (3.9)

SPACE: *Stent–Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy*.³⁹ EVA–3S: *Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis*.⁴⁰

ciones perioperatorias con terapia endovascular en personas mayores de 80 años de edad fue mayor de 10%, lo cual resulta inadmisibles si se compara con la historia natural de la estenosis carotídea, por lo que el estudio CREST dejó de reclutar a pacientes octogenarios.⁴³

La conclusión principal de estos estudios es que en la actualidad no existen suficientes pruebas que favorezcan el uso de la terapia endovascular sobre la endarterectomía en pacientes que son candidatos adecuados para el procedimiento quirúrgico. Se requieren estudios adicionales que permitan establecer el perfil del paciente con indicación para terapia endovascular en lugar de endarterectomía.⁴⁴

ESTENOSIS CAROTÍDEA ASINTOMÁTICA

El advenimiento de una mayor resolución en los equipos de ultrasonografía codificada a color y la amplia difusión de esta tecnología han propiciado que se diagnostique con mayor frecuencia la presencia de estenosis carotídea asintomática en forma incidental. La estenosis carotídea asintomática es común, y se sabe que la estenosis mayor de 50% está presente en 7% de los hombres y en 5% de las mujeres mayores de 65 años de edad,⁴⁵ mientras que entre 20 y 30% de los pacientes con antecedentes de infarto del miocardio o enfermedad arterial periférica son portadores de estenosis carotídea asintomática mayor de 60%.⁴⁶ También se ha

demostrado que, cuanto mayor sea el grado de estenosis, más aumentará el riesgo de infartos cerebrales, de tal forma que en los pacientes con estenosis menor de 50% el riesgo es menor de 1% por año, pero aumenta de 0.8 a 2.4% si hay estenosis de 50 a 80% y alcanza hasta 15% en los pacientes con estenosis mayores de 80%.^{47,48} El riesgo anual estimado de eventos vasculares en pacientes con estenosis carotídea asintomática tiene mayor relevancia:^{49,50}

1. EVC isquémico en sólo 2%, con mortalidad por EVC de 0.6%.
2. Eventos coronarios en 7% y mortalidad cardiovascular global de 4 a 7%.

Aunque el aspecto fundamental del manejo de pacientes con estenosis carotídea asintomática tiende a centrarse en la decisión de hacer una revascularización carotídea, la mayoría de esos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar eventos vasculares NO cerebrales, por lo que el beneficio absoluto del tratamiento médico óptimo será mayor que el de las intervenciones invasivas.⁵¹ Se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios y estatinas a largo plazo, además del control estricto de los factores de riesgo vascular. En relación con el control de la hipertensión, se prefieren los fármacos que modifican el sistema renina-angiotensina, pero deberá tenerse precaución de ocasionar un compromiso en la hemodinámica cerebral en caso de estenosis carotídea bilateral (deben evitarse los episodios de hipotensión).

Endarterectomía carotídea

Para el caso de la enfermedad carotídea asintomática, el *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS)⁵² y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST) son dos ensayos clínicos controlados que han contribuido en gran medida al conocimiento del pronóstico de la estenosis carotídea asintomática en pacientes tratados sólo médicamente, comparados con los que reciben tratamiento quirúrgico.⁵³ Ambos estudios reclutaron a sujetos con estenosis carotídea mayor de 60% sin la presencia de síntomas y la medición de la estenosis se hizo mediante ultrasonografía. En estos estudios la tasa de complicaciones perioperatorias mayores (infarto cerebral o muerte) fue muy baja (2.6 y 3%, respectivamente). Aunque los resultados de los dos estudios mostraron consistencia entre sí, hay que tener en cuenta que existió una diferencia metodológica fundamental entre ellos. En el ACAS el análisis primario sobre eficacia se basó en la presentación de eventos isquémicos ipsilaterales a la arteria intervenida, mientras que en el ACST dicho análisis tomó en cuenta todos los eventos isquémicos de todos los territorios vasculares cerebrales (lo que en realidad importa es el beneficio de la intervención sobre los eventos vasculares ipsilaterales). Los resultados se describen en la figura 9-4 A.

A

ACAS (n = 1 662)

EVC/defunción perioperatoria + EVC ipsilateral a 5 años de seguimiento

	Médico	Quirúrgico	P
Todos EVC	11.0%	5.1%	0.004
EVC mayor	6.0%	3.4%	1.12

ACST (n = 3 120)

EVC/defunción perioperatoria + EVC ipsilateral o contralateral a 5 años de seguimiento

	Médico	Quirúrgico	P
Todos EVC	11.8%	6.4%	0.0001
EVC discapacitante	6.1%	3.5%	0.004

B

Subgrupo Quirúrgico Médico RM IC 95%

Hombres

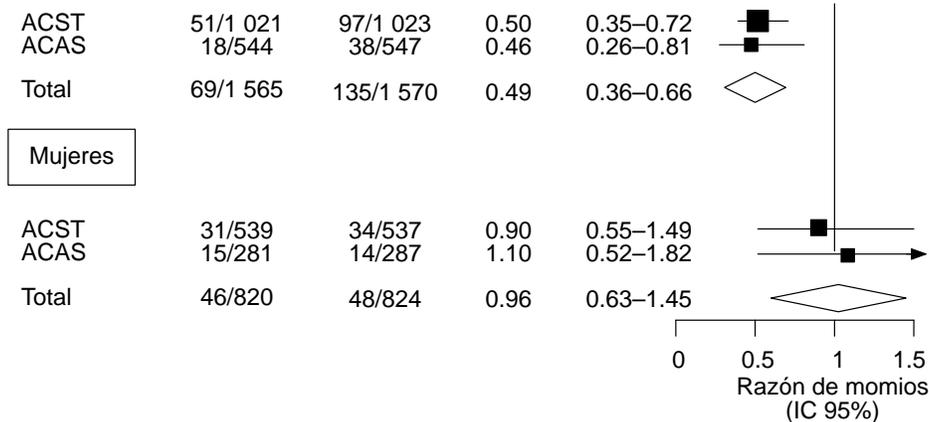


Figura 9–4. Resultados de ensayos clínicos controlados en endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis asintomática. **A.** Resultados de los desenlaces primarios. **B.** Efecto del género sobre la eficacia de la endarterectomía (modificado de la referencia 54).

En el estudio ACAS la reducción de riesgo absoluto a cinco años fue de 5.9% a favor de la endarterectomía.⁵⁴ De la misma forma, en el ACST la reducción de riesgo fue de 5.3% a cinco años. En ambos estudios la reducción del riesgo disminuyó a menos de 3% si se consideraban sólo los eventos que producen discapacidad. Es decir, la reducción de riesgo absoluto en ambos casos fue de poco más de 1% por año.

Con estas cifras, el número necesario a tratar es de alrededor de 20 pacientes intervenidos para prevenir un infarto cerebral a los cinco años. En otras palabras, mientras que en pacientes con estenosis carotídea sintomática mayor de 70% sólo se requiere intervenir a seis de ellos para prevenir un infarto cerebral a los dos años, se necesitaría operar a 67 pacientes con estenosis carotídea asintomática para lograr los mismos resultados.¹⁷

El análisis cuidadoso de la figura 9-4 A permite ver que, si bien los significativos valores de *P* indican que la endarterectomía carotídea demuestra ser efectiva como medida de prevención primaria de la EVC en pacientes con estenosis asintomáticas, el beneficio es marginal si se considera la reducción del riesgo absoluto y que la tasa de complicaciones perioperatorias (incluido el riesgo de cerca de 1% propio de la angiografía diagnóstica) es menor de 3%.

Un aspecto fundamental en la toma de decisiones en pacientes con estenosis carotídea asintomática es que el beneficio de la endarterectomía para las mujeres es prácticamente nulo y muy inferior al que se obtiene en los varones, según un metaanálisis de estos ensayos clínicos controlados (figura 9-4 B).^{51,54}

Debido al beneficio marginal en la reducción del riesgo absoluto de infarto cerebral con endarterectomía en pacientes asintomáticos, se están realizando estudios que permitan identificar a los pacientes que obtendrían un beneficio sustancial con la revascularización carotídea. Las líneas de investigación se centran en los siguientes aspectos:

1. Detección de señales microembólicas en tiempo real mediante un Doppler transcraneal (DTC) que permita identificar a los pacientes con alto riesgo de embolismo cerebral. Desde el punto de vista hipotético, la presencia de microémbolos indica que la placa se encuentra inestable y con alto riesgo de sufrir EVC.^{55,56}
2. Evaluación hemodinámica para definir el estado de la reserva cerebrovascular. El DTC también permite identificar en forma no invasora si existe una adecuada reactividad cerebrovascular. Se ha documentado que en pacientes con estenosis carotídea y escasa reactividad existe un alto riesgo de EVC.⁵⁷
3. Ecolucencia de la placa por ultrasonografía. La mayor resolución de las técnicas de ultrasonografía permite ahora identificar mejor las características de la placa de ateroma que se asocian con un mayor riesgo de EVC. La presencia de placas ecolúcidas indica la presencia de hemorragia intraplaca.^{8,9}

4. Caracterización de la placa mediante IRM. A través de secuencias especiales de IRM es posible evaluar si existe ruptura de la placa, erosión de la cubierta o presencia de hemorragia intraplaca, que constituyen factores de predicción de riesgo de EVC en pacientes con estenosis carotídea.^{10,11}

Tratamiento endovascular con *stent* carotídeo

No se cuenta con ensayos clínicos controlados que permitan establecer la seguridad y eficacia de la terapia endovascular en comparación con la endarterectomía en pacientes con estenosis carotídea asintomática.^{58,59} Existen numerosos registros no aleatorizados sobre la seguridad y eficacia de la intervención endovascular, los cuales generalmente son patrocinados por las compañías fabricantes de *stents* y utilizados esencialmente para ganar la aprobación entre la comunidad médica, aunque son poco útiles para demostrar los beneficios. Dichos registros, limitados en su valor científico, muestran que la tasa de EVC y muerte perioperatoria es mayor de 3% (la mayoría entre 4 y 5%).⁵⁸ Estas tasas de complicaciones diluyen cualquier beneficio que pueda haber por la revascularización carotídea, ya que se requiere una tasa de complicaciones menor de 3% para que su eficacia logre ser superior a la del tratamiento médico.

El único ensayo clínico controlado que comparó la terapia endovascular con la endarterectomía es el estudio SAPHIRE,³⁸ diseñado para demostrar la no inferioridad del procedimiento endovascular en una población de alto riesgo para endarterectomía. Se consideraba que existía un alto riesgo por factores anatómicos (oclusión carotídea contralateral, estenosis cervical alta, cirugía previa radical de cuello, radicación cervical, etc.) o por comorbilidades médicas (más de 80 años de edad, insuficiencia cardíaca con FE menor de 30%, necesidad de revascularización coronaria, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica, etc.). El estudio incluyó a 224 pacientes con estenosis carotídea mayor de 80% y sin presencia de síntomas. El riesgo de EVC, muerte o infarto del miocardio en los siguientes 30 días a la intervención fue de 10.2% en el grupo quirúrgico y de 5.4% en el endovascular. En el seguimiento a un año, la tasa de EVC ipsilateral a la carótida intervenida ocurrió en 10.3% de los pacientes sometidos a cirugía y en sólo 4.5% de los sometidos a angioplastia carotídea. Por los tanto, el análisis del desenlace primario al año de seguimiento mostró un beneficio a favor de la terapia endovascular, ya que la tasa de eventos adversos fue de 20.5% en los intervenidos quirúrgicamente y en 9.9% de los tratados con angioplastia carotídea.³⁸ El estudio fue criticado porque no incluyó un grupo con tratamiento médico, pues era evidente que se trataba de pacientes de alto riesgo quirúrgico y era de esperarse una evolución desfavorable, tal y como ocurrió. Es probable que estos pacientes hubieran tenido una mejor evolución sólo con el tratamiento médico (antiagre-

gantes, estatinas, etc.), ya que no eran candidatos para la cirugía. De hecho, existe la posibilidad de que la tasa de eventos desfavorables de 9.9% al año de seguimiento que tuvieron los pacientes con terapia endovascular haya sido superior a la observada en la historia natural de la estenosis carotídea asintomática (alrededor de 2% por año). También se ha criticado que el investigador principal es el diseñador del dispositivo utilizado en la terapia endovascular.⁵⁸

En la actualidad se encuentran en progreso varios ensayos clínicos controlados por instituciones académicas que permitirán establecer con precisión el valor real de la terapia endovascular en comparación con la endarterectomía carotídea. Es importante mencionar que, conforme la tecnología de los *stents* y dispositivos de protección distal sigue evolucionando y los intervencionistas adquieren mayor destreza en el procedimiento, es muy factible que en el futuro la terapia endovascular tenga un papel preponderante en el manejo de la enfermedad carotídea aterosclerosa.

CONCLUSIONES

En el algoritmo de la figura 9–5 se resume la toma de decisiones de acuerdo con las características de los pacientes con estenosis carotídea aterosclerosa:

1. La enfermedad carotídea es causante de hasta 15% de los eventos isquémicos cerebrovasculares. La historia natural de la estenosis carotídea difiere notablemente entre los pacientes con síntomas y los que carecen de ellos.
2. El manejo puede ser médico o a través de endarterectomía o angioplastia carotídea. La mayoría de los casos pueden manejarse con antiagregantes plaquetarios, sobre todo los de estenosis carotídea asintomática.
3. En la actualidad no existen pruebas que apoyen que la angioplastia sea mejor que la endarterectomía. En las personas mayores de 75 años de edad se han presentado mayores complicaciones con la angioplastia, por lo que en ellos debe preferirse la endarterectomía. La angioplastia podría estar indicada en casos de alto riesgo quirúrgico.
4. La combinación de Aspirina® más clopidogrel es eficaz en la reducción de eventos embólicos durante la etapa aguda en casos sintomáticos.
5. La endarterectomía o la angioplastia tienen indicaciones precisas con base en criterios establecidos. La indicación actual de endarterectomía o angioplastia se basa principalmente en el grado de estenosis y en menor medida en otras características (p. ej., placa ulcerada, circulación colateral, edad, género, etc.). Esto, en particular el género, es de particular importancia en los pacientes con estenosis de 50 a 69%.

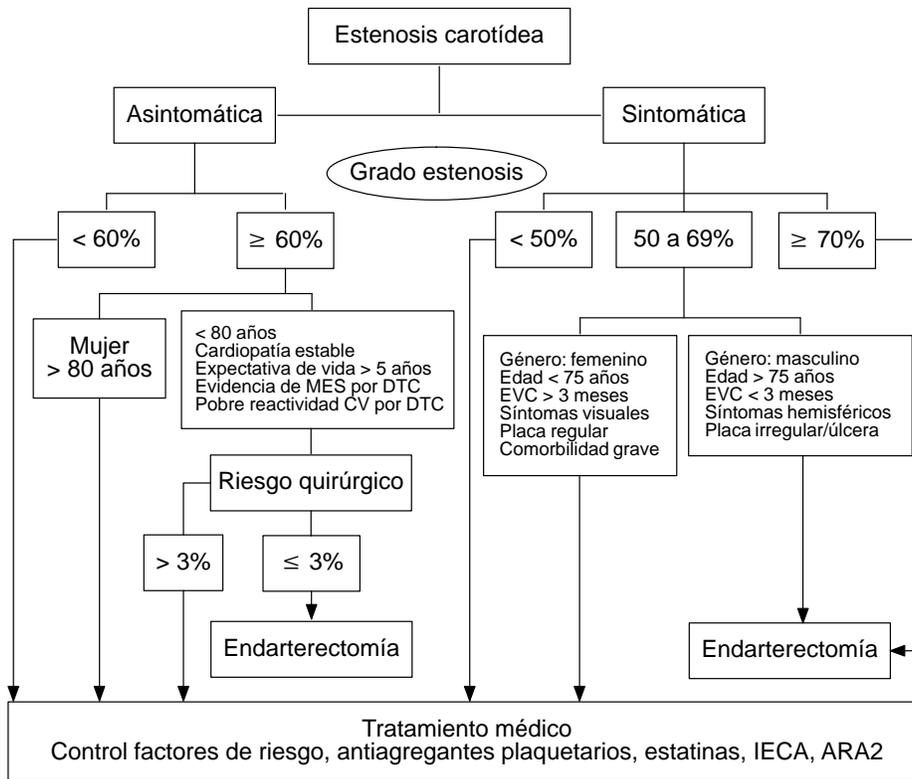


Figura 9-5. Algoritmo de la toma de decisiones de acuerdo con las características de los pacientes con estenosis carotídea aterosclerosa.

6. Para que la endarterectomía sea eficaz, debe llevarse a cabo durante las primeras cuatro semanas posteriores al evento isquémico agudo.
7. Al indicarse la endarterectomía o la angioplastia deben tenerse en consideración los riesgos individuales y la destreza quirúrgica o endovascular. Cualquier beneficio de la revascularización carotídea se pierde cuando las complicaciones son mayores de 6% en los pacientes sintomáticos y mayores de 3% en los pacientes asintomáticos.
8. Los pacientes con enfermedad carotídea requieren una evaluación cardiovascular integral, ya que la mayoría de los pacientes fallecen a causa de eventos coronarios.

REFERENCIAS

1. **Fisher CM:** Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psychiatry* 1951;65:346-377.

2. **Eastcott HG, Pickering GW, Rob C:** Reconstruction of the internal carotid artery in a patient with intermittent attacks of hemiplegia. *Lancet* 1954;2:994–996.
3. **Mead GE, Shingler H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN:** Carotid disease in acute stroke. *Age Ageing* 1998;27:677–682.
4. **Bogousslavsky J, van Melle G, Regli F:** The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1 000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083–1092.
5. **Naghavi M, Libby P, Falk E et al.:** From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003;108:1664–1672.
6. **Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A et al.:** Carotid plaque pathology: thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005;36:253–257.
7. **Spagnoli LG, Mauriello A, Sangiorgi G et al.:** Extracranial thrombotically active carotid plaque as a risk factor for ischemic stroke. *JAMA* 2004;292:1845–1852.
8. **Gillard JH:** Advances in atheroma imaging in the carotid. *Cerebrovasc Dis* 2007;24(Suppl 1):40–48.
9. **Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M et al.:** Effect of image normalization on carotid plaque classification and the risk of ipsilateral hemispheric ischemic events: results from the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke study. *Vascular* 2005; 13:211–221.
10. **Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS et al.:** *In vivo* quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation* 2005;112:3437–3444.
11. **Takaya N, Yuan C, Chu B et al.:** Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI – initial results. *Stroke* 2006;37:818–823.
12. **Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW et al.:** Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003;361:107–116.
13. **Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HWK et al.:** The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial. Surgical results in 1 415 patients. *Stroke* 1999;30:1751–1758.
14. **Hennerici M, Hulsbomer HB, Lamerts D, Rautenberg W:** Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. *Brain* 1987;110:777–791.
15. **Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR:** Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1999;22:1485–1490.
16. **Dennis M, Bamford J, Sandercock P et al.:** Prognosis of transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990;21:848–853.
17. **Barnett HJM, Meldrum E:** Carotid endarterectomy. A neurotherapeutic advance. *Arch Neurol* 2000;57:40–45.
18. **Bos MJ, van Rijn ME, Wittteman JCM:** Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA* 2007;298(24):2877–2885.
19. **Hand HP, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM:** Distinguishing between stroke and mimic at the bedside. The Brain Attack Study. *Stroke* 2006;37:769–775.
20. European Carotid Surgery Trialists' MRC Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70–99%), or mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–1243.
21. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final result of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998;351:1379–1387.
22. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial

- effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445–453.
23. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998;339:1415–1425.
 24. **Fox AJ:** How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993;186:316–318.
 25. **Goldstein:** Extracranial carotid artery stenosis. Emerging strategies. *Stroke* 2003;34:2767–2773.
 26. **Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al.:** Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363:915–924.
 27. **Alamowitch S, Eliasziw M, Algra S et al.:** Risks, causes and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Lancet* 2001;357:1154–1160.
 28. **Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ et al.:** Significance of plaque ulceration in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 1994;25:304–308.
 29. **Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP:** Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. European Carotid Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 2000;31:615–621.
 30. **Rothwell PM, Slattery J, Warlow CP:** Clinical and angiographic predictors of stroke and death from carotid endarterectomy: systematic review. *Br Med J* 1997;315:1571–1577.
 31. **Kapelle LJ, Eliasziw M, Fox AJ et al.:** Importance of intracranial atherosclerotic disease in patients with symptomatic stenosis of the internal carotid artery. *Stroke* 1999;30:282–286.
 32. **Henderson RD, Eliasziw M, Fos AJ, Rothwell PM, Barnett HJ:** Angiographically defined collateral circulation and risk of stroke in patients with severe carotid artery stenosis. *Stroke* 2000;31:128–132.
 33. **Rothwell PM, Warlow CP:** Low-risk of ischemic stroke in patients with reduced internal carotid artery lumen diameter distal to severe symptomatic carotid stenosis: cerebral protection due to low poststenotic flow? European Carotid Trialists' Collaborative Group. *Stroke* 2000;31:622–630.
 34. **Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA et al.:** From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005;365:256–265.
 35. **Rothwell PM, Warlow CP:** Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1999;353:2105–2110.
 36. **Meschia JF, Brott GT, Hobson RW:** Diagnosis and invasive management of carotid atherosclerosis stenosis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:851–858.
 37. **Atkins MD, Bush RL:** Embolic protection devices for carotid artery stenting: have they made a significant difference in outcomes? *Semin Vasc Surg* 2007;20:244–251.
 38. **Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Schmitt E:** Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004;351:1493–1501.
 39. **Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Branchereau A, Moulin T et al.:** 30 day results from the SPACE trial of stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006;68:1239–1247.
 40. **Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, Branchereau A, Moulin T et al.:** Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 2006;355:1660–1671.
 41. **Mas JL, Chatellier G:** Recent carotid stenting trials. *Lancet Neurol* 2007;6:295–296.

42. **Stingele R, Berger J, Alfk EK et al., for the SPACE investigators.** Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. *Lancet Neurol* 2008;7:716–722.
43. **Hobson RW, Howard VJ, Roubin GS et al.:** Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30-day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004;40:1106–1111.
44. **Leys D:** Profiling of patients and risk after carotid stenting. *Lancet Neurol* 2008:193–194.
45. **O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al.:** Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study: the CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752–1760.
46. **Hennerici M, Aulich A, Sandmann W, Freund HJ:** Incidence of asymptomatic extracranial arterial disease. *Stroke* 1981;12:750–758.
47. **Meissner I, Wiebers DO, Whisnant JP, O’Fallon WM:** The natural history of asymptomatic carotid artery occlusive lesions. *JAMA* 1987;258:2704–2707.
48. **Bogousslavsky J, Despland PA, Regli F:** Asymptomatic tight stenosis of the internal carotid artery: long-term prognosis. *Neurology* 1986;36:861–863.
49. **Hennerici M, Hulsbomer HB, Hefter H et al.:** Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease: results of a long-term prospective study. *Brain* 1987;110(Pt 3):777–791.
50. **Goessens BMB, Visseren FLJ, Kappelle LJ et al.:** Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease. The SMART Study. *Stroke* 2007;38:1470–1475.
51. **Redgrave JN, Rothwell PM:** Asymptomatic carotid stenosis: what to do. *Curr Opin Neurol* 2007;20:58–64.
52. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421–1428.
53. **Halliday A, Mansfield A, Marro J et al.:** Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491–1502.
54. **Rothwell PM, Goldstein LB:** Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. Asymptomatic Carotid Surgery Trial. *Stroke* 2004;35:2425–2427.
55. **Markus HS, MacKinnon A:** Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 2005;36:971–975.
56. **Spence JD, Tamayo A, Lownie SP et al.:** Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2005;36:2373–2378.
57. **Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F:** Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000;283:2122–2127.
58. **Derdeyn CP:** Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis: trial it. *Stroke* 2007;38:715–720.
59. **Fayad P:** Endarterectomy and stenting for asymptomatic carotid stenosis: a race at break-neck speed. *Stroke* 2007;38:707–714.

Tratamiento de la hemorragia intracerebral parenquimatosa

De acuerdo con las grandes series publicadas, la hemorragia intracerebral parenquimatosa (HIC) origina entre 10 y 15% de los casos de enfermedad vascular cerebral. Los reportes hospitalarios en México, como el del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía o el Registro Nacional RENAMEVASC, indican que en los casos hospitalarios la HIC es causa de cerca de 30% de todos los casos de enfermedad vascular cerebral. Además de su elevada frecuencia en México, la HIC ocasiona una mortalidad de 35 a 50% durante el primer mes, con la mitad de las muertes en los primeros dos días.

La localización más frecuente incluye los ganglios basales. En un estudio poblacional, Flaherty y col. reportaron en más de 1 000 pacientes analizados que 50% se localizaron en la región ganglionar, 35% en la zona lobar, 10% en el área cerebelosa y 6% en el tallo cerebral.

En este capítulo se abordará el tratamiento de la HIC primaria sin considerar las particularidades del tratamiento específico de causas secundarias (diátesis hemorrágica, malformaciones vasculares, etc.). Las dos principales causas de la HIC primaria incluyen la hipertensión arterial y la angiopatía amiloide.

EVALUACIÓN URGENTE DE LA HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PARENQUIMATOSA Y SUS CAUSAS

La HIC es una emergencia médica y en ocasiones quirúrgica, por lo que su reconocimiento temprano es esencial. Es una condición neurológica que con frecuen-

cia progresa en las primeras horas de evolución. Las manifestaciones clínicas habituales son de inicio súbito e incluyen déficit neurológico focal (hemiparesia), según la localización que progresa en las siguientes horas posteriores al inicio. La cefalea intensa de inicio indica la posibilidad de HIC, pero su ausencia no descarta el diagnóstico.

Es muy importante reconocer los factores pronóstico, para guiar la intensidad de la terapéutica empleada. Entre los más importantes están el volumen de la HIC y la escala de coma de Glasgow. Las HIC de localización lobar tienen mejor evolución que las de localización profunda.

Hemorragia cerebral primaria

La hipertensión arterial crónica produce anormalidades en los vasos penetrantes, con la formación de lipohialinosis en los pequeños vasos, así como el desarrollo de microaneurismas, conocidos como microaneurismas de Charcot y Bouchard. La localización característica de la HIC asociada con HTA incluye el putamen, el núcleo caudado, el cerebelo, el puente y las regiones subcorticales, aunque éstas con menor frecuencia, y los pacientes suelen encontrarse en etapas medias de la vida. La hemorragia cerebral relacionada con angiopatía amiloide ocurre casi siempre en pacientes ancianos, suele tener una localización lobar con extensión subaracnoidea o incluso subdural, y es común que sea de repetición en otras regiones lobares.

La HIC siempre se había considerado como un evento de aparición súbita y estática en evolución; es decir, una vez formado el hematoma, ya no crecía. En la década de 1990 se demostró que las HIC con frecuencia presentaban un crecimiento durante las primeras horas de evolución. Hoy se ha demostrado que hasta 38% de los pacientes presentan un crecimiento mayor de 33% del volumen de la HIC durante las primeras tres horas de evolución y que la mayoría de estos casos tienen crecimientos evidentes desde la primera hora de evolución. Dicho aumento de volumen de la HIC incrementa las posibilidades de deterioro neurológico y una escasa evolución, incluida la muerte. Existe controversia acerca de si la hipertensión arterial es un factor de predicción relacionado con el crecimiento de la HIC.

Tratamiento de emergencia. Manejo inicial

Los principios generales del manejo de la HIC incluyen, en primer lugar, la detención del sangrado intracraneal inicial lo más tempranamente posible, así como remover el hematoma parenquimatoso o ventricular, manejar las complicaciones

—como el aumento de la presión intracraneal— y mantener la oxigenación cerebral mediante adecuadas medidas generales.

Las medidas generales de manejo incluyen el mantenimiento de la vía aérea, la oxigenación, la circulación, el control de la glucosa, de la fiebre y del estado nutricional, así como la prevención de complicaciones, como trombosis de venas profundas en las extremidades inferiores.

Tratamientos ineficaces

Hay pruebas de la ineficacia de algunas medidas, aunque por desgracia continúan utilizándose, como la administración de esteroides y glicerol, los cuales no cuentan con argumentos para continuar su uso.

Tratamiento de la hipertensión intracraneal

La secuencia de eventos y complicaciones en la HIC es compleja y no está del todo entendida. Una potencial secuencia de eventos podría resumirse de la siguiente forma: la aparición del hematoma intracerebral por cualquier causa (con frecuencia hipertensión arterial) lleva al desarrollo de hipertensión intracraneal y cualquiera de las circunstancias produce una reducción de la presión de perfusión cerebral con el riesgo de isquemia en la vecindad del hematoma, por lo que de manera “refleja” se produce una mayor hipertensión arterial, con el fin de mejorar la perfusión cerebral. La mayor hipertensión, sobre todo la sistólica, favorece el riesgo de expansión o crecimiento del hematoma, incrementando la hipertensión intracraneal y reduciendo la presión de perfusión cerebral.

Medidas rutinarias en el control de hipertensión intracraneal

- a. Elevación de la cabeza. La elevación de la cabeza a 30° de la cama mejora el flujo venoso yugular y disminuye la presión intracraneal. La cabeza debe estar en la línea media y debe evitarse que gire hacia los lados. En los pacientes hipovolémicos la elevación de la cabeza puede asociarse con una reducción de la presión arterial y una caída de la presión de perfusión cerebral.
- b. Analgesia y sedación. La analgesia intravenosa es necesaria en los pacientes inestables que están intubados, para mantener la ventilación y controlar la vía aérea. La sedación debe fraccionarse para minimizar el dolor y el aumento secundario de presión intracraneal, y para permitir al mismo tiempo

la evaluación clínica del paciente. Esto suele lograrse si se utiliza propofol, etomidato o midazolam intravenoso para alcanzar la sedación, y morfina o alfentanilo para la analgesia y el efecto antitusígeno durante la aspiración, puesto que esta maniobra puede producir picos de hipertensión intracraneal.

Control de la hipertensión intracraneal

Los principios de la terapia para el control de la hipertensión intracraneal consisten en reducir la presión hidrostática y aumentar las fuerzas osmóticas, que permiten mantener el volumen vascular evitando el edema cerebral. Algunos parámetros más objetivos incluyen el mantenimiento de la presión de perfusión cerebral por arriba de 70 mmHg para evitar así la vasodilatación refleja que aumenta el edema cerebral.

Ahora se revisarán las distintas estrategias para la reducción de la presión intracraneal.

Terapia osmótica

El agente más utilizado es el manitol, que tiene propiedades osmóticas y aumenta la precarga cardíaca y la presión de perfusión cerebral, por lo que reduce la presión intracraneal a través de la autorregulación cerebral. El manitol reduce la viscosidad sanguínea, lo cual se asocia con vasoconstricción refleja y disminución del volumen cerebrovascular. Las complicaciones por el uso de manitol incluyen hipovolemia y estado hiperosmótico, por lo que se recomienda llevar la osmolaridad a entre 300 y 320 mOsm/kg. Sin embargo, no hay conclusiones definitivas respecto al beneficio del manitol en pacientes con HIC. En 2005 Misra y col. publicaron un estudio prospectivo del uso de manitol 20% en HIC a dosis de 100 mL cada 4 h durante cinco días y no observaron una diferencia en cuanto a la muerte y el estado neurológico.

Las crecientes pruebas indican que las soluciones hipertónicas pueden tener una eficacia comparable o superior a la del manitol en cuanto a la reducción de la presión intracraneal, con menos efectos secundarios. Recientemente se reportó un trabajo que demuestra la utilidad de solución salina a 23.4% en la rápida reversión de hernia transtentorial y la reducción de presión intracraneal en diversas circunstancias cerebrales, incluida la HIC. Estos resultados deben ser reproducidos en series más grandes de pacientes con HIC.

Hiperventilación

La hiperventilación es un método eficaz y rápido para la reducción de la presión intracraneal. El mecanismo por el que actúa consiste en la producción de vaso-

constricción dependiente de vasorreactividad al CO₂. Una de las limitaciones de la hiperventilación incluye que su efecto es transitorio toda vez que los cambios que la hiperventilación predice en el pH son restaurados. Los límites de PaCO₂ a los que debe llegarse en la búsqueda de control de hipertensión intracraneal deben ir de 30 a 35 mmHg.

Drenaje de LCR

La extensión de las HIC al sistema ventricular constituye una complicación frecuente y grave. El papel de la ventriculostomía no ha sido estudiado de manera prospectiva y su uso se relaciona con serias complicaciones. En presencia de hidrocefalia se recomienda la colocación de un catéter ventricular para monitoreo de la presión intracraneal y del drenaje intermitente de LCR, y control de la hipertensión intracraneal, aunque esta acción no está exenta de riesgos potencialmente graves, como la infección ventricular.

Manejo de la presión arterial

El nivel óptimo de presión arterial de un paciente debe analizarse con base en la historia de hipertensión arterial previa, la presión intracraneal, la edad y la causa probable de la hemorragia.

La frecuencia de hipertensión arterial en los pacientes con HIC es alta (de 46 a 56%) y se ha correlacionado con el aumento de la presión intracraneal (componente del fenómeno de Cushing) y con el volumen de la hemorragia, lo cual significa que los hematomas mayores, que producen mayor hipertensión intracraneal, se asociarán con mayor frecuencia de hipertensión arterial.

La hipertensión arterial constituye uno de los factores asociados con el crecimiento temprano del hematoma intracerebral.

El manejo de la hipertensión arterial en presencia de HIC ha sido controversial. En los pacientes con extensos hematomas cerebrales puede existir una zona de hipoperfusión en la vecindad del hematoma, por lo que, al menos teóricamente, la reducción de la presión arterial y de la presión de perfusión cerebral produciría un mayor deterioro de flujo perihematoma. Los pacientes con hipertensión arterial persistente deben recibir un cuidadoso tratamiento antihipertensivo.

Hoy existen muchas preguntas sin respuesta y existen pocas pruebas prospectivas para responderlas. Las recomendaciones terapéuticas previas sobre el control de la presión arterial en pacientes con HIC incluían el mantenimiento de la presión arterial sistólica a menos de 180/100 mmHg y de la presión arterial media a 130 mmHg.

Las evidencias que apoyan estas recomendaciones específicas se basan en los siguientes puntos:

1. La presión arterial sistólica aislada < 210 mmHg no está claramente relacionada con la expansión del volumen de la hemorragia o con el deterioro neurológico.
2. La reducción de 15% de la presión arterial media no resulta en una reducción de la perfusión cerebral.
3. En un estudio prospectivo, la reducción de la presión sistólica a menos de 160/90 mmHg se asoció con deterioro neurológico en 7% de los pacientes y con crecimiento de la hemorragia en 9% de los casos, pero estuvo asociado con una tendencia hacia una mejor evolución en los pacientes con una reducción de la presión arterial sistólica durante la primeras seis horas de evolución. Los autores de este capítulo indican que el tratamiento agresivo y temprano en el control de la hipertensión arterial puede mejorar el pronóstico.
4. La presión arterial basal no se asoció con un crecimiento de la HIC en el mayor estudio prospectivo de HIC para el uso de factor recombinante en HIC.
5. El crecimiento de la HIC ocurre con más frecuencia en los pacientes con elevación de la presión arterial sistólica, pero no se sabe si esto ocurre por el efecto asociado con la hipertensión intracraneal debida al crecimiento mismo del hematoma (no se sabe si es causa o es efecto).
6. En un estudio retrospectivo, la rápida reducción de la presión arterial durante la hospitalización se asoció con una mayor frecuencia de muerte.
7. La experiencia con HIC indica una mejor evolución si se mantiene la presión arterial media por arriba de 60 mmHg.

Aún no puede ser confirmada la hipótesis ideal de poder tratar de manera agresiva y temprana la hipertensión arterial para reducir el riesgo de expansión del hematoma sin comprometer la perfusión cerebral.

En resumen, existe una gran controversia respecto al tratamiento de la hipertensión arterial en la HIC. Wijdicks, de la Clínica Mayo, recomienda ser cuidadosos y en pacientes con HIC e historia de hipertensión arterial crónica persistente utilizar bolos de esmolol o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por vía intravenosa. Broderick recomienda llevar el tratamiento para mantener la presión de perfusión cerebral por arriba de 70 mmHg.

Una recomendación práctica, basada en las evidencias discutidas, puede ser mantener la presión arterial sistólica por debajo de 160 mmHg. Las cifras de presión arterial sistólica mayores de 200 mmHg requieren manejo farmacológico.

Actualmente se desarrolla el estudio ATACH (*The Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage Pilot Study*), financiado por NINDS, que investiga el control de la presión arterial en pacientes con HIC, con tres objetivos predeterminados de presión arterial sistólica: 170 a 200 mmHg, 140 a 170 mmHg y 110 a 140 mmHg.

Terapia hemostática temprana

Hasta hace pocos años se consideraba que la causa del deterioro neurológico en los pacientes con HIC era el edema cerebral asociado con el hematoma. En los últimos años se ha demostrado que la frecuencia de expansión de la HIC ocurre entre 14 y 38% de los pacientes durante las primeras seis horas de evolución, lo cual ha llevado a considerar la posibilidad del uso de tratamiento hemostático temprano.

Las HIC asociadas con el uso de agentes antitrombóticos se han vuelto más comunes en la práctica diaria, debido al incremento en la frecuencia de uso de estos agentes.

Tratamiento de la hemorragia cerebral asociada con trombolíticos, anticoagulantes o antiplaquetarios

La vida media del rtPA a nivel del trombo es de 45 min, pero las complicaciones hemorrágicas pueden ocurrir varias horas después.

De acuerdo con las recomendaciones terapéuticas de la *American Heart Association*, en caso de HIC relacionada con trombolíticos deben tomarse las siguientes medidas:

1. Conocer los niveles de hematócrito, hemoglobina, plaquetas, fibrinógeno y tiempos de coagulación.
2. Cruzar sangre ante la eventualidad de transfusión y disponer de al menos cuatro unidades de concentrado eritrocitario, entre 4 y 6 unidades de crioprecipitado, y una unidad de plaquetas de donador.

En caso de hemorragia relacionada con la administración de heparina se debe considerar el uso de sulfato de protamina a razón de 1 mg por cada 100 UI de heparina. En estos casos no debe utilizarse plasma, porque contiene AT-III, el cual puede prolongar el estado anticoagulado. La warfarina inhibe indirectamente la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K. La aplicación de vitamina K por vía oral o intravenosa ayuda a revertir los efectos de la warfarina, pero de esta forma puede tardar hasta 24 h. Se recomienda el uso concomitante de vitamina K, plasma, crioprecipitado o concentrados de factores de coagulación hasta que se revierta la coagulopatía inducida por warfarina. Hay que tener presente que la vitamina K intravenosa puede producir reacciones alérgicas y anafilácticas.

El uso de agentes antiplaquetarios previo al desarrollo de una HIC es un factor asociado con una extensión de la HIC, por lo que se puede recurrir a la infusión de plaquetas y desmopresina.

Factor VII recombinante

Cuando el deterioro neurológico es debido a la expansión del hematoma en una proporción importante de pacientes se pueden usar estrategias que detengan dicha expansión, lo cual podría mejorar la evolución de los pacientes con HIC. El factor VII recombinante ha demostrado que detiene la hemorragia en pacientes con hemofilia o coagulopatía. El mecanismo de acción del factor VIIa recombinante se relaciona con el hecho de que la interacción del factor VIIa recombinante con el factor tisular estimula la generación de trombina. El factor VIIa también activa el factor X sobre la superficie de plaquetas activadas, llevando a un aumento de la trombina en el sitio de la lesión. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, produciendo un coágulo estable.

En 2005 se publicó el primer estudio que exploraba la eficacia del factor VII recombinante en el tratamiento de la hemorragia cerebral. El estudio utilizó un grupo que recibió placebo y tres grupos con dosis crecientes de 40, 80 y 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dentro de la hora posterior a la tomografía y menos de tres horas de evolución. El objetivo primario era medir el cambio en porcentaje del volumen de la HIC a las 24 h, la evolución clínica 90 días después y los efectos secundarios. El crecimiento de la HIC fue mayor en el grupo con placebo que en los grupos con factor VII ($p = 0.01$). La evolución hacia la muerte o la presentación de secuelas incapacitantes ocurrió en 69% de los pacientes del grupo tratado con placebo *vs.* 55, 49 y 54% de los tres grupos tratados con factor VII ($p = 0.004$). La frecuencia de muerte a 90 días fue de 29% para el grupo placebo *vs.* 18% de los tres grupos combinados de factor VII. Los eventos adversos trombóticos se presentaron en 7% de los grupos tratados con factor VII y en 2% del grupo placebo ($p = 0.12$). Recientemente se publicaron los resultados del segundo estudio de factor VII recombinante en hemorragia cerebral, donde 841 pacientes con HIC de tres horas de evolución recibieron placebo o una de dos dosis de factor VII recombinante (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

El tratamiento con 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produjo una reducción significativa del crecimiento de volumen de la HIC. El aumento promedio estimado del volumen de la HIC a las 24 h en el grupo placebo fue de 26 *vs.* 18% en el grupo de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de factor VII y de 11% en el de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($p < 0.001$). La reducción del crecimiento de volumen *vs.* placebo en los grupos de 20 y 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fue de 2.6 mL ($p = 0.08$) y de 3.0 mL ($p = 0.009$), respectivamente. A pesar de esta reducción, no hubo diferencias significativas en la evolución clínica, teniendo lo que se definió como una escasa evolución clínica en 24% de los pacientes tratados con placebo, en 26% del grupo que recibió 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y en 29% del grupo que recibió 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La frecuencia total de eventos tromboembólicos serios también fue similar en los tres grupos, aunque los eventos arteriales fueron más frecuentes en el grupo de 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de factor VII (9 *vs.* 4%, $p = 0.04$).

Como consecuencia de estos resultados, los patrocinadores del estudio decidieron no someter la indicación a la FDA. Sin embargo, hay algunas reflexiones y comentarios que hacen expertos en el tema, como el Dr. Claude Hemphill III, del Hospital General de San Francisco. Hoy existen conceptos claros que incluyen saber que la expansión del hematoma produce una peor evolución y conocer que el factor VII reduce la expansión del hematoma. Los análisis *post-hoc* indican el beneficio de un subgrupo de pacientes tratados con FVIIa y de los nuevos métodos de imagen, que permiten reconocer a los pacientes en riesgo de desarrollar expansión del hematoma (p. ej., *spot sign* en angiotomografía); estos pacientes, y quizá sujetos más jóvenes con menores volúmenes de HIC, pueden beneficiarse con esta terapia. Por lo pronto, la indicación de factor VIIa incluye hemorragia cerebral asociada con anticoagulantes y trombolíticos.

Hemorragia intracerebral secundaria a trombólisis

La frecuencia de HIC asociada con trombólisis intravenosa en isquemia cerebral aguda es de 3 a 9%. En un estudio con terapia trombolítica combinada (intravenosa e intraarterial), la frecuencia de HIC fue de 6%, y en el estudio PROACT con prourocinasa intraarterial fue de 10.9%. La trombólisis coronaria también se relaciona con HIC con una frecuencia significativa menor (0.5%). Las HIC asociadas con trombolíticos suelen ser masivas, con frecuencia son multifocales y tienen una mortalidad mayor de 60%. No hay guías definidas para el tratamiento de esta complicación, pero se recomienda el uso de infusión plaquetaria y crioprecipitado que contenga factor VIII para corregir la fibrinogenólisis sistémica.

Uso de agentes antiepilépticos

Las crisis epilépticas son frecuentes después de una HIC. En una serie publicada recientemente se describieron crisis tempranas en 4.2% de los pacientes y en 8% durante el primer mes. Son más comunes en las HIC de localización lobar y muchas veces son crisis de tipo no convulsivo, demostradas en cerca de 25% de los pacientes mediante monitoreos EEG continuos en las primeras 72 h. Suelen estar relacionadas con casos con mayor efecto de masa y casos de peor pronóstico, por lo que su presencia debe alertar para una evaluación extensa del paciente. El tratamiento de las crisis epilépticas es igual al de cualquier otra circunstancia en las que aparecen. En casos de HIC lobar pueden utilizarse anticonvulsivantes de manera preventiva.

Tratamiento quirúrgico de la hemorragia intracerebral parenquimatosa

La técnica más estudiada ha sido la craneotomía; sin embargo, hay pocas series descritas, con un número relativamente bajo de pacientes, de las cuales es difícil

obtener conclusiones. La mayor evidencia disponible está dada por los resultados del estudio STICH (*Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage*), que reclutó a 1 033 pacientes en 107 centros hospitalarios durante un periodo de ocho años a partir de 1995. Este estudio incluyó a pacientes con HIC y coágulo mayor de 2 cm, que debía ser operado en las primeras 96 h. Se excluyeron pacientes con escala de coma de Glasgow menor de 5 puntos. El objetivo primario de análisis incluyó muertes y escala de evolución de Glasgow a seis meses.

La meta del estudio STICH fue investigar la efectividad de la cirugía temprana (dentro de las primeras 24 h de la aleatorización), en comparación con el tratamiento médico conservador inicial con posterior interrupción si se consideraba necesaria. El estudio no mostró diferencias significativas en cuanto a evolución entre el grupo quirúrgico temprano y el del manejo conservador. Los autores de dicho estudio concluyeron que en los pacientes con HIC la cirugía temprana no ofrece beneficio sobre el manejo conservador. En 75% de los pacientes sometidos a cirugía en el estudio STICH se realizó una craneotomía alrededor de las 30 h de evolución. Aún falta conocer el uso de procedimientos menos invasores en etapas más tempranas de evolución.

En contraste, los enfermos en coma que fueron operados tuvieron una peor evolución. Por el contrario, los pacientes con déficit moderados y coágulo localizado dentro del primer centímetro de la corteza cerebral podían beneficiarse con la cirugía. No obstante, estos resultados deben confirmarse en futuros estudios.

Estos trabajos no incluyeron pacientes con hemorragia cerebelosa, pues desde hace varios años se demostró el beneficio de la cirugía en los enfermos con hemorragia cerebelosa mayor de 3 cm y en los que presentan compresión del tallo cerebral o hidrocefalia secundaria.

REFERENCIAS

1. **Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J et al.:** Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:934–937.
2. **Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T et al.:** Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1–5.
3. **Poungvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P et al.:** Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 1987; 316:1229–1233.
4. **Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL et al.:** Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 1992;23:967–971.
5. **Oertel M, Kelly DF, Lee JH, Glenn TC, Vespa PM et al.:** Is CPP therapy beneficial for all patients with high ICP? *Acta Neurochir Suppl* 2002;81:67–68.
6. **Lundberg N:** Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960;36:1–193.
7. **Misra UK, Kalita J, Ranjan P, Mandal SK:** Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study. *J Neurol Sci* 2005;234:41–45.

8. **Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ:** Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999;44:1055–1063.
9. **Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S:** Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136–140.
10. **Koenig MA, Bryan M, Lewin JL III, Mirski MA, Geocadin RG et al.:** Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2008;70:1023–1029.
11. **Adams RE, Diringer MN:** Response to external ventricular drainage in spontaneous intracerebral hemorrhage with hydrocephalus. *Neurology* 1998;50:519–523.
12. **Schade RP, Schinkel J, Visser LG, van Dijk JM, Voormolen JH et al.:** Bacterial meningitis caused by the use of ventricular or lumbar cerebrospinal fluid catheters. *J Neurosurg* 2005;102:229–234.
13. **Kazui S, Minematsu K, Yamamoto H, Sawada T, Yamaguchi T:** Predisposing factors to enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Stroke* 1997;28:2370–2375.
14. **Powers WJ, Zazulia AR, Videen TO, Adams RE, Yundt KD et al.:** Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;57:18–24.
15. **Qureshi AI, Mohammad YM, Yahia AM, Suárez JI, Siddiqui AM et al.:** A prospective multicenter study to evaluate the feasibility and safety of aggressive antihypertensive treatment in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2005;20:34–42.
16. **Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA et al., Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators:** Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. *Stroke* 2007;38:1072–1075.
17. **Jauch EC, Lindsell CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W et al.:** Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:2061–2065.
18. **Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, Hirata M, Nakagomi T et al.:** Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364–1367.
19. **Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G et al.:** Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med* 1999;27:480–485.
20. **Chambers IR, Banister K, Mendelow AD:** Intracranial pressure within a developing intracerebral haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2001;15:140–141.
21. **Qureshi AI:** Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care* 2007;6:56–66.
22. **Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al.:** Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777–785.
23. **Mayer SA, Brun NC, Begtrup K et al.:** Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127–2137.
24. **Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P et al.:** Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145–1150.
25. **The NINDS t-PA Stroke Study Group.** Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke* 1997;28:2109–2118.
26. **Grotta JC, Burgin WS, El-Mitwalli A, Long M, Campbell M et al.:** Intravenous tissue-type plasminogen activator therapy for ischemic stroke: Houston experience 1996 to 2000. *Arch Neurol* 2001;58:2009–2013.

27. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke* 2004;35:904–911.
28. **Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H *et al.***: Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA* 1999;282.
29. **Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E *et al.***: Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study: Thrombolysis in Myocardial Infarction, phase II, pilot and clinical trial. *Circulation* 1991;83:448–459,2003–2011.
30. **Passero S, Rocchi R, Rossi S, Ulivelli M, Vatti G**: Seizures after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. *Epilepsia* 2002;43:1175–1180.
31. **Mendelow AD, Gregson BA, Fernández HM, Murray GD, Teasdale GM *et al.*, STICH Investigators**: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. *Lancet* 2005;365(9457):387–397.
32. **Kirollos RW, Tyagi AK, Ross SA, van Hille PT, Marks PV**: Management of spontaneous cerebellar hematomas: a prospective treatment protocol. *Neurosurgery* 2001;49:1378–1386.

Hemorragia subaracnoidea: diagnóstico y manejo médico

La hemorragia subaracnoidea (HSA) representa sólo de 5 a 7% de todos los eventos cerebrovasculares, pero a menudo es un trastorno devastador y costoso que se presenta a una menor edad que otros tipos de enfermedad vascular cerebral. A pesar de los adelantos considerables en el diagnóstico y manejo de la HSA, la evolución de los pacientes aún es poco favorable en la mayoría de los casos.¹ La HSA es causa de muerte súbita y se considera que hasta 25% de los pacientes no reciben atención médica o llegan moribundos al hospital. Por otra parte, entre los pacientes que logran recibir atención hospitalaria se estima que la mortalidad es de 25% y la morbilidad es de hasta 50% en los sobrevivientes.²

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

En la mayoría de las poblaciones la incidencia de HSA es de 6 o 7 casos por cada 100 000 habitantes, pero en Japón llega a ser de 20 por cada 100 000 personas.^{3,5} En EUA se ha observado una mayor incidencia de HSA en la población hispana que en la de raza blanca.⁶⁻⁸ El proyecto BASIC (*Brain Attack Surveillance in Corpus Christi*) encontró que la HSA es 1.6 veces más frecuente entre los mexicanoamericanos (14.1 casos por cada 10 000 habitantes) que en las personas de raza blanca (8.7 por cada 10 000). Aunque afecta a todas las edades, la mayor incidencia se observa alrededor de los 50 años de edad y es más frecuente en las mujeres (60% de los casos).⁸ Existen tres factores de riesgo para desarrollar HSA

claramente establecidos: hipertensión, tabaquismo y uso excesivo de alcohol.⁹ La exposición a estos tres factores en forma aislada o en combinación promueve la formación, el crecimiento y la ruptura de los aneurismas intracraneales, que es la principal causa de HSA.^{10,11} Por otra parte, el uso de cocaína se ha implicado en casos de HSA asociados con ruptura de aneurismas cerebrales. En los últimos años se han comenzado a identificar algunos genes relacionados con la formación de aneurismas. En estudios de ligamiento genético se han encontrado cuatro genes candidatos que codifican para proteínas estructurales de la matriz extracelular, pero los más prometedores son los genes de elastina y del colágeno tipo 1A2.¹²

ETIOLOGÍA

Se considera que 85% de las HSA son secundarias a la ruptura de un aneurisma cerebral.¹³ La segunda causa de HSA se conoce como hemorragia perimesencefálica no aneurismática y ocurre en 10% de los casos de HSA, por lo que constituye la causa de dos tercios de las HSA con angiografía normal.¹⁴ Esta afección se distingue por el patrón de la hemorragia que está confinada alrededor de las cisternas de la base, particularmente en la porción anterior del mesencéfalo. A diferencia de otras causas de HSA, la hemorragia perimesencefálica no aneurismática casi siempre tiene un curso benigno.¹⁵ La HSA también puede ser secundaria a diversas condiciones en el restante 5% de los casos, incluidas las malformaciones arteriovenosas, la disección arterial, las fístulas durales, la apoplejía pituitaria y las lesiones vasculares alrededor de la médula espinal.^{9,16}

DIAGNÓSTICO

La HSA es una entidad con alto porcentaje de fallas diagnósticas, ya que 1 de cada 20 casos pasa inadvertido en la primera evaluación del paciente.¹⁷⁻¹⁹ Por lo general se asocia con hemorragias leves que no alteran el estado de conciencia, por lo que se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica cuando el paciente ingresa al servicio de urgencias con el síntoma cardinal de la HSA: la cefalea, que llega a ser la única manifestación en la tercera parte de los casos.²⁰ La cefalea suele ser súbita, intensa y pulsátil, espontánea o asociada con algún esfuerzo. A menudo el paciente describe la cefalea “como si la cabeza le fuera a estallar” o como si fuera “la peor cefalea de su vida”, y a menudo se acompaña de náuseas, vómitos, fotofobia o fonofobia. Hay que insistir en la presencia de la llamada cefalea centinela, la cual es también súbita e intensa, pero transitoria, y ocurre hasta 48 h antes

de una ruptura mayor.²¹ Es importante enfatizar que es lo repentino más que la intensidad el dato más relevante para sospechar la presencia de HSA.

La pérdida transitoria de la conciencia o la presencia de crisis convulsivas pueden presentarse al momento de la hemorragia; si ésta es extensa, el trastorno de conciencia evoluciona rápidamente al estado de coma. En el examen neurológico destacan los datos de irritación meníngea, la presencia de hemorragias subhialoides en el fondo del ojo y, en ocasiones, datos de focalización neurológica, como parálisis del tercer nervio craneal en caso de aneurismas del segmento comunicante posterior de la arteria carótida interna, así como paraparesia en caso de aneurismas de la arteria comunicante anterior y hemiparesia —afasia en ruptura de aneurismas de la arteria cerebral media. El examen de fondo de ojo es esencial, ya que 1 de cada 7 pacientes muestra indicios de hemorragia subhialoidea.

Se recomienda el uso de alguna de las diversas escalas neurológicas para la clasificación de los casos de HSA (cuadro 11–1). La escala de Hunt y Hess es el sistema de clasificación más utilizado para determinar el grado de gravedad de la HSA y, por lo tanto, para obtener el pronóstico del paciente. Los pacientes en grado I tendrán la posibilidad de una evolución favorable de 90%, mientras que en los pacientes en grado IV es de 45% y en los de grado V es de sólo 5%.

Cuadro 11–1. Escalas de evaluación de la HSA

Grado	Descripción
Escala de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)	
I	Escala de coma de Glasgow 15; sin cefalea o signos focales
II	Escala de coma de Glasgow 15; cefalea, rigidez de nuca, ausencia de signos focales
III	Escala de coma de Glasgow de 13 a 14; puede haber cefalea y rigidez de nuca; ausencia de signos focales
IV	Escala de coma de Glasgow de 7 a 12; puede surgir cefalea y rigidez de nuca o presentarse signos focales
V	Escala de coma de Glasgow de 6 o menor; puede haber cefalea, rigidez de nuca o signos focales
Escala de Hunt–Hess	
I	Ausencia de síntomas o cefalea mínima, y ligera rigidez de nuca
II	Cefalea moderada a intensa y rigidez de nuca; no hay déficit neurológico, excepto parálisis de los nervios craneales
III	Confusión, somnolencia o signos focales leves
IV	Estupor y hemiparesia moderada a severa
V	Coma y posturas de descerebración
Escala de Botterell	
I	Estado consciente con o sin signos de sangrado en el espacio subaracnoideo
II	Somnolencia sin déficit neurológico significativo
III	Somnolencia con déficit neurológico significativo
IV	Déficit neurológico mayor con deterioro o anciano con EVC preexistente
V	A punto de morir, falla de los centros vitales y rigidez en extensión

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) de cráneo es la prueba diagnóstica más importante en la evaluación del paciente con sospecha clínica de HSA.^{13,22} La HSA en las primeras 24 h de evolución es detectada hasta en 98% de los casos, mientras que al final del segundo día se reduce a 75% y a la semana es de 50%.²³ La tomografía inicial debe ser simple, para evitar que el contraste pueda simular un sangrado subaracnoideo; cuando la HSA es positiva se procede a aplicar contraste intravenoso, con la finalidad de detectar el aneurisma, lo cual ocurre en 5% de los casos y casi siempre son aneurismas mayores de 10 mm. En ocasiones se asocia con hemorragia parenquimatosa o intraventricular. Algunos hallazgos tomográficos pueden tener un valor de predicción en cuanto a la localización del aneurisma, la evolución y las complicaciones que pueden desarrollarse (cuadro 11–2).

Punción lumbar

La TC puede ser negativa en pacientes alertas con hemorragia leve o si el procedimiento se realiza varios días después del inicio de la sintomatología. Si la sospe-

Cuadro 11–2. Interpretación de la tomografía computarizada en la hemorragia subaracnoidea y clasificación tomográfica de la HSA para predicción de vasoespasmo cerebral (escala de Fisher)

Característica	Indicación o predicción
Cisterna supraselar y anterior completamente llenas	Alta probabilidad de isquemia cerebral asociada con vasoespasmo
Sangrado intraventricular masivo	Resangrado temprano
Hematoma intracerebral	
• Frontal	Aneurisma de la arteria cerebral anterior
• Temporal medial	Aneurisma de la arteria comunicante posterior o carótida interna
• Temporal (c. Silvio)	Aneurisma de la arteria cerebral media
Tercer ventrículo crecido	Desarrollo de hiponatremia
Hematoma subdural	Aneurisma carotídeo (indica resangrado)
HSA sólo en surcos	Trauma, coagulopatía y vasculitis

Escala tomográfica de Fisher para predicción de vasoespasmo cerebral (los grados III y IV predicen el desarrollo de vasoespasmo intenso)	
Grado	Hallazgo tomográfico
I	Sin sangre detectable en la TC
II	Evidencia de una capa delgada de sangre basal
III	Colección densa de sangre en sitios específicos
IV	Colección densa y difusa de sangre basal

cha diagnóstica es elevada en estos casos, debe realizarse la punción lumbar para el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR), como procedimiento diagnóstico para confirmar la presencia de sangre en él.²⁴ Debe distinguirse la punción traumática de la verdadera HSA, para lo cual el dato más sugestivo es centrifugar el LCR y determinar por inspección visual si existe xantocromía. Las alteraciones del LCR aparecen 12 h después de la HSA y persisten durante dos semanas. Antes de la inspección visual se prefiere realizar una espectrofotometría con las siguientes recomendaciones: centrifugar a > 2 000 rpm durante 5 min, tan pronto como se obtenga la muestra de LCR.²⁵ Se debe almacenar el sobrenadante a 4 °C hasta su análisis. El dato diagnóstico para HSA es el incremento de bilirrubina de LCR, que usualmente se acompaña de la presencia de oxihemoglobina.^{25,26}

Angiografía cerebral

Después de la confirmación de HSA mediante tomografía o punción lumbar debe realizarse una panangiografía, con el fin de conocer su causa. La angiografía debe analizarse detalladamente en cuanto a la localización y el número de aneurismas, así como la presencia, la forma y el tamaño del cuello del aneurisma, la naturaleza del vaso nutricional y la presencia de vasoespasmo. La arteriografía permite la detección de aproximadamente 95% de los aneurismas. La principal causa de no visualización del aneurisma es la presencia de vasoespasmo cerebral (ver más adelante), en cuyo caso es necesario repetir la angiografía cerca de la tercera semana del inicio de la HSA; por ejemplo, una vez que se resuelve el vasoespasmo. En relación con nuevas técnicas de neurodiagnóstico no invasivas que permiten visualizar aneurismas, en los últimos años la angiotomografía computarizada tridimensional ha demostrado ser una alternativa confiable en la detección de incluso pequeños aneurismas cerebrales.^{27,28}

TRATAMIENTO

Medidas generales

En el cuadro 11-3 se describen las principales medidas que deben proporcionársele al paciente con HSA. Uno de los pasos iniciales en el paciente con HSA es el control de dolor, sea con acetaminofén, con codeína o con algún narcótico. Una adecuada hidratación es parte esencial del tratamiento. Se recomienda iniciar la administración de solución salina isotónica a razón de 3 L (120 mL/h). La agitación es frecuente en los pacientes con hematomas en el lóbulo frontal y responde al uso de midazolam o de propofol en infusión.

Cuadro 11–3. Manejo médico de la hemorragia subaracnoidea

Cuidados generales	Reposo absoluto Vendaje elástico de los miembros inferiores o compresión neumática Evitar la estimulación innecesaria
Monitoreo continuo o cada hora	Signos vitales Estado neurológico (escala de coma de Glasgow) Control estricto de líquidos
Manejo de la vía aérea	Intubación y ventilación mecánica en caso de aspiración, edema pulmonar neurogénico y escala de coma de Glasgow < 8 Considerar la ventilación controlada con presión en el paciente con broncoaspiración o síndrome de distrés respiratorio
Manejo del dolor	Iniciar con acetaminofén en dosis de 500 mg VO 3 o 4 veces al día, o con clonixinato de lisina o ketorolaco IV/6 h Para el dolor intenso, administrar codeína en dosis de 30 a 60 mg/4 h o tramadol en dosis de 50 a 100 mg/4 h En caso de ansiedad, administrar midazolam
Manejo de líquidos	De 2 a 3 L de solución de NaCl a 0.9% En pacientes con riesgo de vasoespasmio cerebral, administrar 50 mL de solución de NaCl a 3%/8 h
Difenilhidantoína Laxante oral	100 mg VO/8 h o 125 mg IV/8 h
Protección gástrica	Ranitidina en dosis de 50 mg IV/12 h
Prevención de vasoespasmio	Nimodipina en dosis de 60 mg VO/4 h durante 14 días, o por vía nasogástrica en caso necesario. Si se decide utilizar la vía IV, se sugiere un monitoreo continuo de la tensión arterial, ya que puede provocar la caída de ésta y favorecer hipotensión
Protocolo en paciente de bajo riesgo para vasoespasmio (TC con HSA grados I y II)	Solución salina normal en dosis de 80 mL/h Determinación de sodio sérico diario; si es < 134 mEq/L, aumentar la solución a 150 mL/h
Protocolo en paciente de alto riesgo para vasoespasmio (TC con HSA grados III y IV)	Solución salina normal en dosis de 100 mL/h Determinación de sodio sérico diario; si el Na es < 134 mEq/L, aumentar a 150 mL/h Dextrán en solución salina normal (Rheornacrodex®) o pentalmidón (Pentaspán®) en dosis de 20 mL/h

La nimodipina debe administrarse a todos los pacientes con HSA para prevenir el riesgo de isquemia cerebral tardía.²⁹ La reducción del riesgo relativo de isquemia tardía con nimodipina es de 33% (IC 95%, 19 a 45%) y se obtiene una reducción del riesgo absoluto de 13.8%;³⁰ debe administrarse por vía oral o por sonda nasoyeyunal a razón de 60 mg cada cuatro horas durante 21 días.

El uso de antiepilépticos es aún cuestionable y casi siempre las crisis ocurren al momento de la ruptura del aneurisma.³¹ En un estudio observacional se documentó que la evolución fue peor en 65% de los pacientes que recibieron antiepi-

léptico profiláctico en comparación con 35% de los pacientes que no lo recibieron.³² Sin embargo, la presencia de crisis convulsivas generalizadas incrementa la presión arterial, lo cual favorece la posibilidad de resangrado. Con base en lo anterior, algunos autores recomiendan el uso profiláctico de antiepilépticos,³¹ pero otros no.³³ Nuestra postura es usarlos en la etapa aguda de la HSA.

Manejo de las principales complicaciones de la hemorragia subaracnoidea

La HSA puede dar lugar a diversas complicaciones sistémicas y neurológicas (cuadro 11–4). La mortalidad y la discapacidad por HSA aneurismática están relacionadas estrechamente con el efecto inicial y en ocasiones devastador de la hemorragia, o son consecuencia de las complicaciones neurológicas y sistémicas que surgen durante el curso de los días posteriores al evento hemorrágico inicial.³⁴ El tratamiento de la HSA y sus complicaciones es complejo; debe ser pro-

Cuadro 11–4. Complicaciones médicas y neurológicas de la HSA

Complicaciones neurológicas

Vasoespasmo cerebral
Resangrado
Hidrocefalia
Edema cerebral
Crisis convulsivas

Complicaciones cardiovasculares

Hipertensión arterial
Infarto del miocardio
Arritmias cardíacas
Hipotensión arterial
Insuficiencia cardíaca
Tromboflebitis

Complicaciones respiratorias

Neumonía
SIRPA
Edema pulmonar
Embolia pulmonar

Complicaciones endocrinas

Secreción inapropiada de hormona antidiurética
Diabetes insípida

Complicaciones gastrointestinales

Hemorragia
Insuficiencia hepática

porcionado por un equipo multidisciplinario en centros de referencia, y admitir al paciente en la unidad de terapia intensiva cuando se encuentre en grado III o mayor de la escala de Hunt y Hess.

Resangrado

La hemorragia recurrente representa una grave consecuencia de la HSA aneurismática y tiene una mortalidad o discapacidad grave de hasta 80%. Desde las primeras horas siguientes al sangrado inicial, alrededor de 15% de los pacientes sufren un deterioro súbito del estado de conciencia que indica la presencia de resangrado.^{35,36} De acuerdo con la historia natural, la ruptura aneurismática no tratada dentro del primer mes se mantiene constante entre 1 y 2% por día, con un riesgo acumulativo de 40% en los primeros 30 días. No existen factores que permitan predecir el riesgo de resangrado temprano, y la obliteración del aneurisma es la única opción disponible para evitar el resangrado. Debido a la elevada frecuencia de ruptura durante las primeras 72 h, se recomienda el tratamiento temprano en pacientes en buenas condiciones clínicas, sea mediante clipaje quirúrgico del aneurisma o por terapia endovascular. En la última década la oclusión endovascular de los aneurismas mediante el uso de *coils* ha reemplazado a la cirugía para la prevención del resangrado.¹³ En ensayos clínicos que compararon la terapia endovascular contra la cirugía se incluyeron 2 272 pacientes, de los cuales 2 143 pertenecían al *International Subarachnoid Aneurysm Trial*.³⁷ Después de un año de seguimiento la reducción del riesgo relativo para evolución desfavorable (muerte o dependencia) fue de 24% (IC 95%, 12 a 33%) a favor de la terapia endovascular, con una reducción absoluta del riesgo de evolución desfavorable de 7% (IC 95%, 4 a 11%),³⁷ con extensión de los beneficios hasta por siete años de seguimiento.³⁸ La cirugía parece ser la segunda opción terapéutica y está indicada sobre todo en los pacientes con hematomas intracerebrales concomitantes.

También se ha intentado evitar el resangrado con agentes antifibrinolíticos, que en general son dos: el ácido tranexámico y el ácido ϵ -aminocaproico. Aunque el uso de la terapia antifibrinolítica es capaz de reducir el riesgo de resangrado, su uso se asocia con un mayor riesgo de vasoespasma.^{39,40} Sin embargo, los estudios recientes indican que el uso a corto plazo (< 72 h) de los agentes antifibrinolíticos (p. ej., ácido ϵ -aminocaproico en dosis de carga de 4 g IV seguido de 1 g/h) en las etapas tempranas de la HSA resulta eficaz y no se tiene riesgo de vasoespasma.^{41,42}

Vasoespasma cerebral e isquemia cerebral secundaria

El vasoespasma cerebral es una complicación tardía de la HSA que se desarrolla angiográficamente en alrededor de 70% de los pacientes, se manifiesta sintomáti-

camente en 50% de los casos con datos de déficit neurológico isquémico y eventualmente puede evolucionar a un infarto cerebral, que usualmente no respeta un solo territorio arterial. El vasoespasmio se caracteriza por un estrechamiento de las principales arterias basales del cerebro y se inicia entre el tercero y el quinto días posteriores a la HSA, con un pico máximo entre los días 5 y 14, y una disminución gradual en las siguientes dos semanas. En el estudio Cooperativo Internacional sobre Cirugía Aneurismática, de los 1 494 pacientes que murieron o tuvieron secuelas neurológicas, 32% desarrollaron infarto cerebral secundario a vasoespasmio, en comparación con 25% de morbilidad relacionada con el efecto de la hemorragia inicial o 17.6% relacionado directamente con resangrado.⁴³ También se ha descrito una forma de vasoespasmio cerebral temprano (en las primeras 48 h del inicio de la HSA) que ocurre en 10% de los casos y también se asocia con infarto cerebral y una evolución desfavorable.⁴⁴ Por otra parte, en alrededor de la tercera parte de los casos de infarto cerebral no hay indicios de vasoespasmio como el factor subyacente, y es necesario realizar más investigaciones sobre la etiología de la isquemia cerebral tardía.⁴⁵

La tomografía computarizada permite predecir el desarrollo de vasoespasmio de acuerdo con la magnitud de la hemorragia y su localización, donde la clasificación más utilizada es la de Fisher (cuadro 11-2); los grados III y IV indican vasoespasmio grave.⁴⁶ Otros factores asociados con riesgo de vasoespasmio incluyen la pérdida de la conciencia al momento de la hemorragia, la presencia de hiperglucemia, la hipovolemia, la hipotensión, la hiponatremia y la anemia < 10 g.^{45,47,49}

A pesar de que desde hace varias décadas se han realizado numerosas investigaciones sobre la patogénesis del vasoespasmio cerebral, hasta ahora no se ha logrado establecer la causa.^{50,51} Se sabe que el vasoespasmio va más allá de la sola contracción sostenida de la musculatura lisa vascular y que la presencia o combinación de algunos factores que normalmente se encuentran en la sangre desencadenan las alteraciones vasculares al ser liberados al espacio subaracnoideo a través de la hemorragia. Existe ruptura bifásica de la barrera hematoencefálica a nivel de las arterias basales del polígono de Willis y se han identificado productos de la oxidación de hemoglobina que actúan como vasodilatadores naturales (prostaciclina, acetilcolina, etc.) y son neutralizados por mediadores bioquímicos inductores de vasoconstricción (catecolaminas, serotonina, endotelinas, tromboxano A2 y otras prostaglandinas), que a su vez inician una cadena de acontecimientos que pueden llevar al daño y a la muerte celular por efectos sobre los receptores del glutamato, generación de radicales libres e incremento del flujo de calcio intracelular que activa enzimas proteolíticas. Estos acontecimientos aumentan el grosor de la pared vascular, incrementan la agregación plaquetaria, activan la vía del complemento y favorecen la trombosis y la reacción inflamatoria celular que bloquean los mecanismos de vasodilatación local. En esta cascada de eventos, el vasoespasmio se manifiesta como un espasmo con un componente in-

flamatorio transmural importante, con degeneración de la túnica íntima y media, y reducción de la luz del vaso y del flujo sanguíneo cerebral.^{50,51}

Debe sospecharse que el paciente está desarrollando vasoespasmo cerebral cuando existan:

1. Desarrollo de focalización neurológica (hemiparesia, afasia, etc.), que al inicio puede ser fluctuante.
2. Inicio insidioso de confusión, desorientación y somnolencia.
3. Empeoramiento de la cefalea, rigidez de nuca y fiebre de bajo grado.
4. Empeoramiento de dos o más puntos de la escala de coma de Glasgow.

En presencia de los datos anteriores debe realizarse una TC para descartar resangrado e hidrocefalia, y deben descartarse otras causas de deterioro neurológico en el paciente con HSA (trastornos electrolíticos, hipoxia y crisis convulsivas). La tecnología del Doppler transcraneal (DTC) tiene un papel fundamental en la detección y el seguimiento del vasoespasmo cerebral, porque permite la evaluación de la circulación intracraneal de manera no invasora.⁵²⁻⁵⁵ La presencia y el perfil temporal de vasoespasmo en las principales arterias basales del polígono de Willis puede detectarse y seguirse seriadamente mediante DTC. La realización seriada del DTC en la HSA tiene dos objetivos principales:

1. Detección de velocidades de flujo sanguíneo elevadas, que indican el desarrollo de vasoespasmo. Las velocidades medias mayores de 120 cm/seg en la arteria cerebral media se correlacionan con vasoespasmo angiográfico. El DTC es altamente específico, aunque su sensibilidad puede ser baja debido a variaciones anatómicas de las arterias intracraneales o por su incapacidad para evaluar ramas distales. La interpretación de los hallazgos sonográficos debe hacerse con precaución en los pacientes con hipertensión intracraneana, debido a que la elevación de velocidades puede ser discreta en presencia de presión intracraneal elevada.
2. Identificación de pacientes en riesgo de déficit neurológico isquémico. Entre los hallazgos del DTC que se correlacionan con el desarrollo de vasoespasmo sintomático se encuentran las velocidades medias que exceden los 200 cm/seg y el incremento rápido de velocidades durante el seguimiento diario; se considera que el incremento de 25 a 50 cm/seg/d predice el desarrollo de isquemia cerebral.

Por lo tanto, en los pacientes con HSA el DTC debe realizarse diariamente o cada tercer día (si el registro es normal), para identificar las tendencias o el curso de las velocidades del flujo sanguíneo cerebral que permitan alertar al clínico que el vasoespasmo se está desarrollando y que deben instituirse las medidas terapéuticas pertinentes. Aún más, el DTC es de gran utilidad en el seguimiento de las

respuestas a los tratamientos instituidos, en particular de la terapia triple H y de la angioplastia (ver más adelante).

Prevención de la isquemia cerebral secundaria

Además del uso rutinario de nimodipina como medida preventiva para su desarrollo,³⁰ en los últimos años se han estudiado otros fármacos con propiedades neuroprotectoras, como las estatinas, que son las más prometedoras, el sulfato de magnesio y el clazosentan.⁵⁶⁻⁶⁸ Debido a sus efectos pleotróficos, que son independientes de su efecto reductor de colesterol, las estatinas poseen varias propiedades que podrían evitar el desarrollo de vasoespaso, como sus acciones contra la inflamación y proliferación celular, el incremento del óxido nítrico endotelial, etc. En un metaanálisis reciente de ensayos clínicos pilotos con uso de estatinas al inicio de la HSA se encontró que las estatinas reducen el riesgo de vasoespaso (RR 0.73; IC 95%, 0.5 a 0.9), isquemia cerebral tardía (RR 0.38; IC 95%, 0.2 a 0.8) y mortalidad (RR 0.22; IC 95%, 0.06 a 0.82).⁵⁶ Lo anterior justifica la realización de un ensayo clínico controlado que confirme el uso rutinario de estatinas en la HSA.

Otro potencial neuroprotector es el sulfato de magnesio, ya que hasta la mitad de los pacientes con HSA cursan con hipomagnesemia asociada con isquemia cerebral tardía. La información preliminar (estudios de fase II) indica un efecto favorable que deberá corroborarse en estudios fase III.^{59,60} La endotelina A es un potente vasoconstrictor implicado en la patogénesis del vasoespaso y el clazosentan es un antagonista de los receptores de endotelina que mostró una reducción del vasoespaso en estudio de fase II y actualmente se lleva a cabo el estudio de fase III.⁵⁸

Existen pruebas experimentales y clínicas que relacionan el grado de vasoespaso con el volumen y la duración de los coágulos perivasculares que se desarrollan en el espacio subaracnoideo. Este concepto ha conducido a la práctica de remoción de los coágulos durante la cirugía e incluso al drenaje de LCR mediante punción lumbar después de la HSA con buenos resultados aparentes.⁶¹ De hecho, se encuentra en investigación el uso de la lisis de los coágulos y trombos subaracnoideos por fibrinólisis mediante la aplicación intracisternal de rtPA; un metaanálisis demuestra resultados favorables, pero la mayoría de los estudios son pequeños y no controlados.⁶²

También se cuenta con un ensayo clínico aleatorizado en 110 pacientes sometidos a terapia endovascular con urocinasa, la cual se aplica en infusión mediante un microcatéter insertado por punción lumbar; aunque los pacientes tratados tuvieron mejor evolución clínica, la mortalidad fue similar.⁶³ Sin embargo, se requieren ensayos clínicos controlados más grandes antes de implementar en la práctica clínica este tipo de tratamientos profilácticos.

Por otra parte, el uso de corticosteroides parece ser inútil;⁶⁴ no obstante, en un estudio reciente se demostró que la hidrocortisona (1 200 mg/día durante 10 días después de la obliteración del aneurisma) es de utilidad para evitar la hiponatremia, que es común en la HSA (ver más adelante las complicaciones sistémicas), por lo que redujo la frecuencia de vasoespasmos cerebrales sintomáticos en comparación con el placebo.⁶⁵

Tratamiento de la isquemia cerebral secundaria

Una vez que se desarrolla isquemia cerebral, existen pocas opciones terapéuticas, como la terapia triple H y la terapia endovascular, que son las más utilizadas.

Aunque no se cuenta con ensayos clínicos controlados que documenten la eficacia de la terapia triple H (hipertensión–hipervolemia–hemodilución), varios reportes describen la resolución de las manifestaciones isquémicas asociadas con el vasoespasmos después de la elevación de la tensión arterial, la expansión de volumen y la hemodilución.^{66–68} No se ha determinado cuál de los componentes de este tratamiento es el más importante, pero este enfoque terapéutico se basa en las consecuencias hemodinámicas del espasmo. Al incrementarse la resistencia cerebrovascular que no es capaz de disminuir por vasodilatación, la única opción disponible para aumentar el flujo sanguíneo es la reducción de la viscosidad o el incremento de la presión de perfusión. Cuando el hematócrito del paciente es normal o se encuentra elevado, la viscosidad sanguínea puede reducirse entre 30 y 50% por hemodilución. En el paciente con HSA dicha hemodilución puede lograrse con una expansión de volumen mediante una combinación de soluciones cristaloides y coloides.

Esta hemodilución hipervolémica aumenta el gasto cardíaco y con frecuencia la tensión arterial de manera moderada. Si no se alcanza el rango deseado de tensión arterial y el paciente se encuentra con vasoespasmos sintomáticos, entonces deberá inducirse la hipertensión.⁶⁸

Debe señalarse que no todos los pacientes responden a la terapia triple H y que su uso puede relacionarse con diversas complicaciones, incluidas la insuficiencia cardíaca, las alteraciones electrolíticas, el edema cerebral y la ruptura del aneurisma. De preferencia, la terapia triple H debe reservarse para pacientes con obliteración del aneurisma. El uso óptimo de la terapia triple H requiere una estrecha vigilancia en la unidad de terapia intensiva con líneas arteriales, catéter de Swan–Ganz (para mantener la presión en cuña pulmonar entre 15 y 18 mmHg) y catéter central (para mantener la PVC entre 10 y 12 mmHg), así como la determinación frecuente de electrolitos séricos. Algunos autores consideran que este tipo de tratamiento es más eficaz si se inicia profilácticamente una vez que el aneurisma es “obliterado”. En el cuadro 11–5 se muestra el esquema de protocolo de tratamiento en el paciente con vasoespasmos cerebrales.⁶⁹

Cuadro 11–5. Vasoespasmo sintomático: terapia hipervolémica hipertensiva

1. Ingresar en la unidad de cuidados intensivos
2. Monitoreo hemodinámico continuo: colocar catéter de Swan–Ganz (mantener la presión pulmonar en cuña entre 15 y 18 mmHg) y catéter central (mantener la presión venosa central entre 10 y 12 mmHg; en pacientes jóvenes con función cardiovascular normal el catéter central es suficiente para llevar a cabo la vigilancia hemodinámica)
3. Solución salina normal en dosis de 150 mL/h
4. Determinación de sodio sérico dos veces al día. Si el valor es menor de 124 mEq/L y existen síntomas de hiponatremia, deberá administrarse solución de cloruro de sodio a 1.8 o 3%, a razón de 30 a 50 mL/h
5. Iniciar con 5 gammas de dobutamina y ajustar de acuerdo con la evaluación clínica o el resultado del Doppler transcraneal seriado
6. DDAVP de 1 a 2 mL IV PRN si el gasto urinario es mayor de 200 mL/h
7. Neosinefrina en infusión (50 mg en 250 mL de solución salina): mantener la tensión arterial sistólica entre 180 y 220 mmHg, hasta que cedan los datos de isquemia cerebral
8. Si las medidas anteriores no funcionan o no es posible llevarlas a cabo, se deberá valorar la angioplastia mecánica o farmacológica

Numerosos reportes de estudios no controlados de los últimos años señalan que la angioplastia es capaz de resolver con eficacia el vasoespasmo sintomático. La angioplastia puede realizarse de manera mecánica o mediante la aplicación de fármacos (nimodipina o papaverina) por vía intraarterial.^{70–72} La angioplastia logra una mejoría significativa entre 60 y 80% de los casos casi siempre durante las siguientes horas después de presentarse la dilatación de la arteria vasoespástica; en la mayoría de los casos se consigue normalizar el calibre arterial de acuerdo con la angiografía, con una evidente mejoría de la circulación cerebral, según estudios por DTC y SPECT. Sin embargo, la evolución clínica no siempre es favorable; se ha reportado ruptura de vasos en cerca de 1% de los casos y síndrome de hiperperfusión en 4% de ellos.^{73,74}

Hidrocefalia

La hidrocefalia obstructiva aguda complica la HSA en casi 20% de los pacientes. La presencia de hidrocefalia debe sospecharse ante la afección progresiva del estado de conciencia.

El tratamiento inicial en casos en que no exista hematoma intracraneal consiste en una punción lumbar en forma repetida.⁷⁵ En pacientes con indicios de sangre intraventricular, falta de respuesta a la punción lumbar inicial y rápido deterioro clínico se indica la realización de una ventriculostomía, a pesar del mayor riesgo de resangrado y del desarrollo de procesos infecciosos. De hecho, parece que se sobreestima el riesgo de resangrado.⁷⁶

Complicaciones sistémicas

Muchas veces se presentan complicaciones no neurológicas en los pacientes con HSA (cuadro 11–4), las cuales ocurren en más de la mitad de los pacientes y contribuyen a su evolución desfavorable. Desde las primeras horas de la HSA es común que los pacientes cursen con fiebre leve (hasta 38.5 °C, sin asociación con un incremento en el pulso), quizá debida a la reacción inflamatoria en el espacio subaracnoideo; es más frecuente en los pacientes que ingresan en malas condiciones clínicas y con evidencia de hemorragia intraventricular, y se relaciona con un pronóstico desfavorable.⁷⁷ Los procesos infecciosos son motivo de sospecha si la hipertermia es superior a 38.5 °C o se acompaña de elevación del pulso.

Entre las complicaciones sistémicas destaca la hiponatremia, pues hasta una tercera parte de los pacientes cursan con niveles de sodio sérico menores de 140 mmol/L y sólo 4% desarrollan hiponatremia grave (de 120 a 124 mmol/L).⁷⁸ Por lo general ocurre entre el segundo y el décimo días de la HSA y conduce a hipovolemia. La hiponatremia es consecuencia de una natriuresis excesiva o del llamado cerebro perdedor de sal.⁷⁹ La corrección de la hiponatremia consiste en reparar la depleción de volumen; rara vez se requiere corregirla de manera urgente con solución salina hipertónica (1.8 o 3%), ya que existe el riesgo de mielinólisis pontina. La hiponatremia leve (de 125 a 134 mmol/L) en general es bien tolerada y autolimitada, y cuando existe un balance de líquidos negativo se corrige con solución salina a 0.9%.³³ Aunque los corticoides podrían ser de utilidad para revertir la hiponatremia, aún se requieren más pruebas.^{64,65}

En relación con las complicaciones cardiopulmonares, hasta 20% de los pacientes con HSA presentan elevación de las enzimas cardíacas por necrosis miocárdica. Se considera que este daño cardíaco es mediado neuralmente, ya que se asocia con el grado de daño neurológico, por lo que se debe manejar con metoprolol en dosis de 12.5 a 100 mg/d.⁸⁰ Asimismo, hasta 12% de los pacientes con HSA sometidos a ecocardiografía muestran disfunción ventricular izquierda.⁸¹ Las arritmias cardíacas graves se desarrollan en 5% de los casos y la fibrilación auricular y el *flutter* auricular son las más frecuentes. Las arritmias son más comunes en los pacientes de edad avanzada, con antecedentes de arritmias o EKG anormal al ingreso, y se asocian con una mayor mortalidad y un incremento en la estancia de terapia intensiva.⁸² El edema pulmonar y la disfunción cardíaca ocurren en alrededor de 4% de los pacientes y pueden desarrollarse incluso en las primeras horas de aparición de la HSA —aun en pacientes que aparentan tener una buena condición clínica— y producir un deterioro súbito de la conciencia, con hipoxemia e hipotensión en el mismo servicio de urgencias.⁸³

Todas las complicaciones descritas, y otras que se presentan en los pacientes con HSA, complican el manejo del paciente y obligan a la atención de un equipo multidisciplinario en centros de referencia.

CONCLUSIONES

A pesar de los adelantos que se han obtenido en el manejo de la HSA, aún existen muchas controversias en el manejo de los pacientes, sobre todo porque gran parte de la información se ha obtenido de estudios de limitada calidad científica y se carece de ensayos clínicos controlados que permitan contestar las múltiples complicaciones que se presentan en el curso de la hemorragia subaracnoidea.

REFERENCIAS

1. **Johnston SC, Selvin S, Gress DR:** The burden, trends, and mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1413–1418.
2. **Huang J, van Gelder JM:** The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery* 2002;51:1101–1105.
3. **Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J:** Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27:625–629.
4. **De Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA et al.:** Incidence of subarachnoid hemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1365–1372.
5. **Hackett ML, Anderson CS:** Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: an international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology* 2000;55:658–662.
6. **Labovitz DL, Halim AX, Brent B et al.:** Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology* 2006;26:147–150.
7. **Bruno A, Carter S, Qualls C, Nolte KB:** Incidence of spontaneous subarachnoid hemorrhage among Hispanics and non-Hispanic Whites in New Mexico. *Ethn Dis* 1997;7:27–33.
8. **Eden SV, Meurer WJ, Sánchez BN et al.:** Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2008;71:731–735.
9. **Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM et al.:** Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36:2773–2780.
10. **Juvela S, Poussa K, Porras M:** Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke* 2001;32:485–491.
11. **Feigin V, Parag V, Lawes CMM et al., on behalf of the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration:** Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific Region: an overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke* 2005;36:1360–1365.
12. **Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C:** Genetics of intracranial aneurysms. (Review.) *Lancet Neurology* 2005;4:179–189.
13. **Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE:** Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369:306–318.
14. **Schwartz TH, Solomon RA:** Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of literature. *Neurosurgery* 1996;39:433–440.
15. **Greebe P, Rinkel GJE:** Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:1222–1224.
16. **Arauz A, López M, Cantú C, Barinagarrementeria F:** Hemorragia subaracnoidea no aneurismática. Estudio de seguimiento a largo plazo. *Neurología* 2007;22:502–506.

17. **Edlow JA, Caplan LR:** Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:29–36.
18. **Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT et al.:** Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 2004;291:866–869.
19. **Vermeulen MJ, Schull MJ:** Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke* 2007;38:1216–1221.
20. **Morgenstern LB, Luna GH, Huber JC Jr et al.:** Worst headache and subarachnoid hemorrhage: prospective, modern computed tomography and spinal fluid analysis. *Ann Emerg Med* 1998;32:297–304.
21. **Beck J, Raabe A, Szelenyi A et al.:** Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006;37:2733–2737.
22. **Nijjar S, Patel B, McGinn G et al.:** Computed tomographic angiography as the primary diagnostic study in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neuroimaging* 2007;17:295–299.
23. **Boesiger BM, Shiber JR:** Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med* 2005;29:23–27.
24. **Van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J:** Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:357–359.
25. Recommendations for CSF analysis in subarachnoid haemorrhage. Spectrophotometry of CSF involving bilirubin quantitation is the recommended method of analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:528.
26. Revised National guidelines for analysis of cerebrospinal fluid for bilirubin in suspected subarachnoid haemorrhage. UK NEQAS Specialist Advisory Group for External Quality Assurance of CSF Proteins and Biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 3):238–244.
27. **Chen W, Wang J, Xin W et al.:** Accuracy of 16-row multislice computed tomographic angiography for assessment of small cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008;62:113–122.
28. **Feigin VL, Findlay M:** Advances in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006;37:305–308.
19. **Pickard JD et al.:** Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British Aneurysm Nimodipine Trial. *Br Med J* 1989;298:636–642.
30. **Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A et al.:** Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2005:CD000277.
31. **Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A:** Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34:51–524.
32. **Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino JMA et al.:** Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg* 2007;107:253–260.
33. **Rinkel GJE:** Medical management of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Int J Stroke* 2008;3:193–204.
34. **Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino JMA et al.:** Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2315–2321.
35. **Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O et al.:** Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84:35–42.
36. **Ohkuma H, Tsurutani H, Susuki S:** Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke* 2001;32:176–180.
37. **Molyneux A, Kerr R, Stratton I et al., for the ISAT Collaborative Group:** International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2 143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 2002;360:1267–1274.

38. **Molyneux A, Kerr R, Yu LM et al., for the ISAT Collaborative Group:** International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2 143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366:809–817.
39. **Hillman J, Fridrikssojn S, Nilsson L et al.:** Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurgery* 2002;97:771–778.
40. **Roos YBWE, Rinkel GJE, Vermeulen M et al.:** Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (systematic review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;4.
41. **Starke RM, Kim GH, Fernández A et al.:** Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39. (Pub ahead online.)
42. **Chwajol M, Starke R, Kim G et al.:** Antifibrinolytic therapy to prevent early rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care* 2008;8:418–426.
43. **Kassel NF, Torner JC, Jane JA et al.:** The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73:18–36.
44. **Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D:** Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 2004;35:2506–2511.
45. **Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD et al.:** Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1862–1866.
46. **Fisher CM, Kistler JP, Davis JM:** Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computed tomography scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1–9.
47. **Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS et al.:** Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2005;33:1603–1609.
48. **Hop JW, Rinkel GJE, Wijndicks EFM, van Gjin J:** Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999;30:2268–2271.
49. **Kramer AH, Gurka MJ et al.:** Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Med* 2008;36:2070–2075.
50. **Kolias AG, Sen J, Belli A:** Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 2008. (Epub ahead of print.)
51. **Rothoerl RD, Ringel F:** Molecular mechanisms of cerebral vasospasm following aneurysmal SAH. *Neurol Res* 2007;29:636–642.
52. **Vora YY, Suárez AM, Steinke DE et al.:** Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1999;44:1237–1247.
53. **Okada Y, Shima T, Nishida M et al.:** Comparison of transcranial Doppler investigation of aneurysmal vasospasm with digital subtraction angiographic and clinical findings. *Neurosurgery* 1999;45:443–449.
54. **Lysakowski C, Walder B, Costanza MC et al.:** Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke* 2001;32:2292–2298.
55. **Ionita C, Graffagnino C, Alexander M et al.:** The value of CT angiography and transca-

- nial Doppler sonography in triaging suspected cerebral vasospasm in SAH prior to endovascular therapy. *Neurocritical Care* 2008;9:8–12.
56. **Sillberg VAH, Wells GA, Perry JJ:** Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Stroke* 2008; 39:2622–2626.
 57. **Veyna RS, Seyfried D, Burke DG et al.:** Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002;96:510–514.
 58. **Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S et al.:** Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 2005;103:9–17.
 59. **Van den Bergh WM, on behalf of the MASH Study Group:** Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005;36:1011–1015.
 60. **Dorhout M, Sanne M on behalf of the MASH-II Study Group:** Magnesium in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (MASH II) phase III clinical trial MASH-II Study Group. *International J Stroke* 2008;3:63–65.
 61. **Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD et al.:** Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;100:215–224.
 62. **Amin HS, Ogilvy CS, Barker FG:** Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurg* 2004;54:326–334.
 63. **Hamada JI, Kai Y, Morioka M et al.:** Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into cisterna magna. A prospective randomized study. *Stroke* 2003;34:2549–2554.
 64. **Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJE et al.:** Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage (systematic review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;4.
 65. **Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H et al.:** A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:2373–2375.
 66. **Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van Gijn J:** Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (systematic review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;4.
 67. **Treggiari MM, Walder B, Suter PM et al.:** Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2003;98:978–984.
 68. **Lee KH, Lukovits T, Friedman JA:** Triple-H therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006;4:68–76.
 69. **Wijdicks FM, Kallmes DE, Manno EM et al.:** Subarachnoid hemorrhage: neurointensive care and aneurysm repair. *Mayo Clin Proc* 2005;80:550–559.
 70. **Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L et al.:** Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR* 2004;25:1067–1076.
 71. **Schuknecht B:** Endovascular treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochirurgica* 2005;94(Suppl):47–51.
 72. **Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, for Aneurysmal Vasospasm (BPAV) Study Group:** Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm

- and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage. Results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008;39:1759–1765.
73. **Hoh BL, Ogilvy CS:** Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am* 2005;16:501–516.
 74. **Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA et al.:** Predictors of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *AJNR* 2004;25:1778–1782.
 75. **Hasan D, Lindsay KW, Vermeulen M:** Treatment of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage with serial lumbar puncture. *Stroke* 1991;22:190–194.
 76. **Hellingman CA, Beijer IS, van Dijk GW et al.:** Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38:96–99.
 77. **Fernández A, Schmidt JM, Claasen J et al.:** Fever after subarachnoid hemorrhage. Risk factors and impact on outcome. *Neurology* 2007;68:1013–1019.
 78. **Qureshi AI, Suri FM, Sung GY et al.:** Prognostic significance of hyponatremia and hypernatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749–755.
 79. **Harrigan MR:** Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001;17:25–38.
 80. **Tung P, Kopelnik A, Banki N et al.:** Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004;35:548–552.
 81. **Schulling WJ, Dennesen PJ, Rinkel GJE:** Extracerebral organ dysfunction in the acute stage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;3:1–10.
 82. **Frontera JA, Parra A, Shimbo D et al.:** Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:71–78.
 83. **McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, Denault A:** Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci* 2005;32:178–185.

Hemorragia subaracnoidea. Tratamiento quirúrgico y endovascular

Edgar Nathal

La hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática representa 3% de todos los eventos isquémicos y hemorrágicos, y 5% de las muertes por eventos vasculares cerebrales.^{27,59} En el siglo XX se lograron avances impresionantes en el diagnóstico gracias a la introducción de la angiografía cerebral, la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética cerebral. Además, Walter Dandy inició el tratamiento quirúrgico directo de los aneurismas cerebrales y Serbinenko, en Rusia, dio paso al tratamiento endovascular mediante el uso sistemático de balones intraaneurismáticos. De igual manera, ha existido un importante avance en el tratamiento y la prevención de complicaciones; sin embargo, es en este rubro donde el progreso ha sido más escaso, de modo que todavía quedan muchos objetivos por cumplir en el tratamiento de las complicaciones asociadas con la ruptura de los aneurismas cerebrales.²⁷

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de la HSA ha cambiado poco en los últimos 30 años y se ha calculado que se presenta entre 5.6 y 10.5 por cada 100 000 habitantes al año. Sin embargo, la edad de presentación de los pacientes con hemorragia subaracnoidea es sustancialmente menor que en otro tipo de eventos vasculares, con una incidencia máxima en la sexta década de la vida. Se han encontrado diferencias significativas en relación con la raza y el género; por ejemplo, la frecuencia de aneurismas

es 1.6 veces mayor en las mujeres que en los hombres y en la raza negra es 2.1 veces más frecuente que en la raza blanca.¹³ Desde el punto de vista geográfico, se ha reportado una incidencia mayor de aneurismas en Japón y Finlandia.^{42,72} Por otra parte, los aneurismas de la circulación posterior, que representan entre 10 y 15% del total de aneurismas en la mayor parte de las series mundiales, no llega a ser mayor de 5% en la población latina.

Factores de riesgo

Un factor de riesgo importante, pero no modificable, es la predisposición familiar a la HSA. Se ha reportado que entre 5 y 20% de los pacientes con HSA tienen una historia familiar positiva para HSA aneurismática.⁵ Los familiares en primer grado tienen hasta siete veces más posibilidades de desarrollar un aneurisma cerebral que la población general. Otros factores de riesgo son las enfermedades del tejido conectivo, como la enfermedad de Ehlers–Danlos tipo IV o el síndrome de Marfán, aunque estos casos representan una minoría de los casos de HSA aneurismática. Los riñones poliquísticos constituyen una enfermedad autosómica dominante que predispone hasta 20% a la aparición de aneurismas cerebrales; sin embargo, sólo representa 2% de los pacientes con HSA. En diversos estudios se han resaltado tres principales factores de riesgo modificables: la hipertensión arterial no controlada, el tabaquismo y el consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Otros factores de riesgo que han sido considerados en algunos estudios, pero que no han tenido una comprobación sistemática de su influencia sobre la incidencia de aneurismas cerebrales, son los anticonceptivos orales y el reemplazo hormonal.⁹

Aneurismas cerebrales como causa de la hemorragia subaracnoidea

Aproximadamente 85% de las hemorragias subaracnoideas son causadas por la ruptura espontánea de un aneurisma. Los aneurismas no son lesiones congénitas, sino que sufren un proceso de desarrollo en el curso de la vida, en especial después de la segunda década de la vida. La ocurrencia de aneurismas saculares en la edad pediátrica incitan a la sospecha de la posibilidad de enfermedades del tejido conectivo, trauma, tumores cardiacos (mixomas auriculares) o infecciones (endocarditis bacteriana) como causa de formación de aneurismas o pseudoaneurismas.⁶⁸ Los factores que dan origen a los aneurismas cerebrales aún son poco entendidos, si bien es cierto que algunos factores de predisposición mencionados tienen un papel importante en el inicio y desarrollo ulterior de los aneurismas.

Pronóstico

La mortalidad después de la ruptura de un aneurisma cerebral es de 32 a 67% de acuerdo con las series publicadas. El promedio estimado de mortalidad inmediata después de una ruptura de aneurisma es de alrededor de 50%. De los pacientes que logran sobrevivir, sólo la mitad permanecen en las mismas condiciones en que se encontraban antes de la ruptura, mientras que el resto de los pacientes presentan secuelas permanentes, producto de complicaciones como el resangrado y el vasoespasmio sintomático, o por secuelas relacionadas directamente con el tratamiento quirúrgico o endovascular del aneurisma. La mayor parte de los pacientes con secuelas de la hemorragia presentan una mejoría espontánea y sostenida durante los siguientes 18 meses posteriores a la ruptura, lo cual convierte a la HSA en una enfermedad con serias implicaciones funcionales para los pacientes que la sufren, ya que es tan devastadora como los eventos isquémicos cerebrales permanentes que ocurren en los sujetos de mayor edad. La HSA es una enfermedad que afecta a individuos en su vida productiva, generando un costo social y laboral importante.

DIAGNÓSTICO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Aspectos clínicos

El cuadro clínico típico de una hemorragia subaracnoidea es el de una cefalea muy intensa (“el dolor de cabeza más intenso que he tenido en toda mi vida”, según la descripción de la mayoría de los pacientes),^{4,16} que generalmente aparece en el contexto de un esfuerzo físico moderado o intenso, como algunas maniobras laborales, levantamiento de objetos pesados, práctica de actividades deportivas y de actividades sexuales, o de cualquier maniobra que se asocie con maniobras de Valsalva y aumento de la presión intracraneal. Junto con la cefalea se pueden presentar náuseas, vómitos, crisis convulsivas o pérdida del estado de alerta. Un tercio de los pacientes presentan junto a la cefalea un déficit motor o sensitivo focal. Los pacientes que padecen cefalea acompañada de otras manifestaciones casi siempre son los que se refieren de forma más temprana a una unidad de especialidad neurológica. El problema lo representan muchas veces los pacientes que sólo manifiestan cefalea, sobre todo si tienen el diagnóstico previo de migraña. Sin embargo, el interrogatorio minucioso evidencia la diferencia en la irradiación, intensidad y tiempo de instalación de la HSA, en comparación con ataques previos de migraña. Otros signos que acompañan a la cefalea, y que deben ser descubiertos por el examinador clínico, son la rigidez de nuca que aparece en las

horas posteriores a la HSA y las hemorragias de tipo subhialoideo en el fondo del ojo (17% de los pacientes). El hallazgo de dos de tres de estas manifestaciones clínicas (cefalea, signos meníngeos y hemorragias en el fondo del ojo) prácticamente asegura el diagnóstico de HSA. Un punto frecuente de confusión es el hallazgo de un paciente inconsciente con indicios de haber sufrido un traumatismo craneal y el hallazgo de una HSA clínica o tomográfica. En estos casos la duda emergente es si el paciente tuvo una HSA aneurismática y posteriormente perdió el conocimiento, que originó un trauma craneal secundario, o bien si el paciente tuvo primero un trauma craneal seguido de una HSA postraumática. En estos casos se debe recurrir a una angiografía cerebral para resolver este dilema clínico al encontrar o descartar un aneurisma cerebral con signos de sangrado reciente.

Signos focalizadores que indican la localización del sitio original de la hemorragia

Un dolor referido en la porción inferior de la nuca o en la región interescapular puede representar la existencia de una malformación arteriovenosa espinal, un aneurisma o una fístula dural.^{39,40,53} Los antecedentes de trauma cervical o un movimiento inusitadamente brusco de la cabeza que precedió a una cefalea intensa podrían señalar la presencia de una disección arterial vertebral o carotídea como causa de la HSA. La ceguera monocular asociada con una HSA puede indicar la existencia de un aneurisma grande de la arteria comunicante anterior. La parálisis del nervio oculomotor relacionada con una ptosis palpebral posterior a una HSA indica la existencia de un aneurisma en la arteria carótida interna en el origen de la arteria comunicante posterior. Se ha descrito que la parálisis bilateral del nervio *abducens* (VI nervio craneal) es un signo no focalizador causado por un aumento súbito de la presión intracraneal y compresión del nervio en el espacio subaracnoideo preclival, principalmente en los aneurismas de la arteria comunicante anterior.^{48,50} Por otra parte, la relación de parálisis del III nervio con ceguera súbita indica más la existencia de una apoplejía pituitaria que la ruptura de un aneurisma cerebral.⁷⁰ La parálisis de los nervios craneales bajos (IX, X, XI y XII) asociada con HSA es un indicio de la presencia de una disección arterial.

Estudios de imagen

Cuando un paciente es trasladado a un hospital con el diagnóstico sugestivo de HSA el estudio inicial más apropiado es una tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo.¹⁵ Este estudio tiene una alta sensibilidad (98%) para demostrar la sangre libre en el espacio subaracnoideo, en la clásica distribución alrededor



Figura 12–1. Tomografía axial computarizada que muestra una hemorragia subaracnoidea que llena las cisternas basales, ambos valles silvianos, la cisura interhemisférica y la cisterna perimesencefálica derecha.

del cerebro, en el valle silviano, en la cisura interhemisférica y, sobre todo, en las cisternas de la base (figura 12–1). El patrón de distribución de sangre en las cisternas cerebrales puede indicar la localización anatómica del aneurisma.⁴⁴ El problema diagnóstico se presenta en los pacientes con una escasa cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo o en los que han transcurrido más de 72 h desde el ictus inicial hasta su traslado al hospital.⁵¹ Si la sospecha clínica lo justifica, se debe proceder a realizar una punción lumbar confirmatoria.¹¹ Una escasa cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo casi siempre es suficiente para teñir de rojo el líquido cefalorraquídeo, en un aspecto clásicamente definido como “agua de sandía”.

La imagen por resonancia magnética (IRM), sobre todo en su secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), es capaz de demostrar la HSA con la misma sensibilidad de la TAC; sin embargo, es mejor la TAC, debido a la rapidez con la que se puede efectuar este estudio en las unidades de emergencia. En los casos referidos de TAC negativa y LCR positivo, la IRM en secuencia FLAIR es capaz de demostrar la existencia de coágulos en el espacio subaracnoideo de hasta 40 días, mientras que la TAC casi siempre se torna negativa para demostrar sangre libre en el espacio subaracnoideo después de las primeras 72 h.

La angiografía cerebral continúa siendo la “regla de oro” para el diagnóstico de los aneurismas cerebrales, a pesar de la excelente calidad de imagen que se obtiene con algunos estudios menos invasores, como la angiotomografía o la angiorrsonancia (figura 12–2). La angiografía es, sin embargo, un estudio invasor que tiene una morbimortalidad de alrededor de 1.8% en manos expertas y un au-

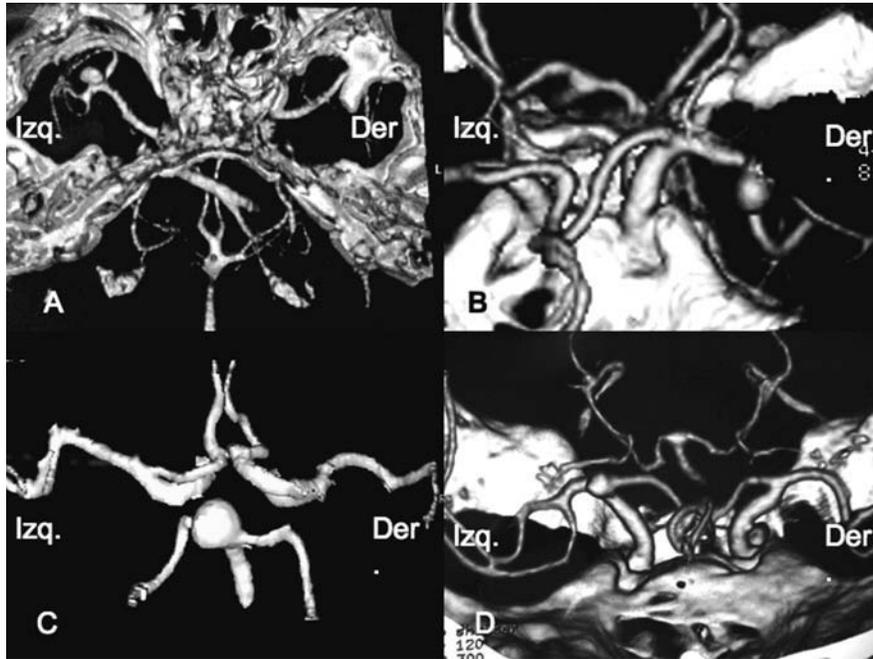


Figura 12–2. Angiotomografía. **A.** Aneurisma en la bifurcación de la arteria cerebral media izquierda. **B.** Aneurisma sacular de la bifurcación de la arteria cerebral media derecha. **C.** Aneurisma del tope de la arteria basilar. **D.** Aneurisma sacular de la arteria carótida interna izquierda a nivel de la bifurcación.

mento del riesgo potencial de ruptura en las primeras 6 h posteriores al estudio (5%). La angiografía es capaz de demostrar lesiones mayores de 2 mm de diámetro localizadas en cualquier segmento arterial y de detectar aneurismas múltiples, así como de brindar información valiosa acerca de la circulación cerebral, la coexistencia de vasoespasmo cerebral y la presencia de variaciones anatómicas (figura 12–3).⁶⁷ Por otra parte, en estudios de escrutinio (búsqueda de aneurismas en casos de predisposición familiar) o durante la realización de estudios diagnósticos (*brain check-up*) se prefiere la angiotomografía o la angiorresonancia, debido a que la frecuencia de complicaciones inherentes al procedimiento es mínima.^{22,66}

Pacientes sin causa identificable de hemorragia subaracnoidea

Existe un grupo de pacientes que merecen una mención especial, pues a pesar de que en ellos se documenta una HSA por TAC, IRM o punción lumbar, la angio-

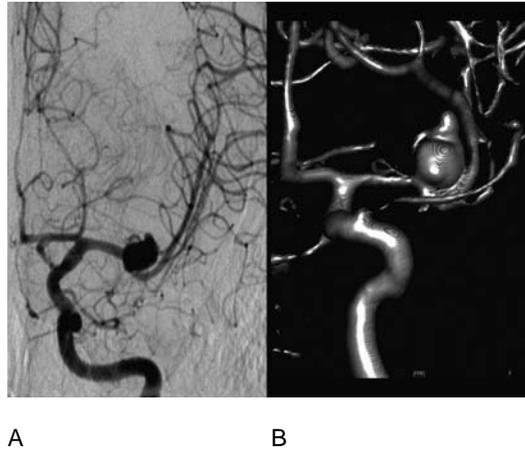


Figura 12–3. **A.** Angiografía por sustracción digital que demuestra un aneurisma de la arteria cerebral media izquierda a nivel del segmento M1–M2. **B.** Angiografía rotacional con reconstrucción en 3–D que muestra los detalles del aneurisma.

grafía es negativa para demostrar la existencia de un aneurisma cerebral.² En estos casos especiales los factores que pueden conducir a una angiografía aparentemente negativa son el vasoespasmio adyacente al sitio de un aneurisma roto o la existencia de una hemorragia perimesencefálica no aneurismática.³⁸ Si la sospecha clínica lo justifica, puede repetirse la angiografía una o dos semanas después de la primera, cuando el vasoespasmio haya cedido y sea posible “desenmascarar” aneurismas que pasaron inadvertidos en el primer estudio.

Evaluación inicial y pronóstico de la HSA aneurismática

Los tres factores más importantes para determinar el pronóstico de los pacientes que logran ser llevados a un centro hospitalario son:

1. El estado neurológico al llegar al hospital.
2. La edad.
3. La cantidad de sangre libre en el espacio subaracnoideo.¹⁰

El estado neurológico inicial es valorado en la sala de urgencias. Existen varias escalas diseñadas para evaluar este aspecto, entre las cuales se encuentran la escala de Botterell (1956), la escala de Hunt–Hess (1968), la escala de Hunt–Kosnik (1974) y la escala de la Federación Internacional de Cirugía Neurológica (WFNS) (1988).³⁵ En todas las escalas se valora la posible alteración del estado

Cuadro 12–1. Escalas de valoración neurológica en hemorragia subaracnoidea**Escala de Hunt–Kosnik**

- Grado 0: aneurisma sin ruptura
- Grado 1: ausencia de síntomas, cefalea leve
- Grado 1a: ausencia de síntomas, hemorragia subaracnoidea previa
- Grado 2: cefalea grave, rigidez de nuca, paresia de nervios craneales
- Grado 3: obnubilación, confusión, déficit motor
- Grado 4: estupor, paresia de moderada a grave
- Grado 5: coma, rigidez de descerebración, a un paso de la muerte

Escala de la Federación Internacional de Sociedades Neuroquirúrgicas

- Grado I: cefalea, escala de coma de Glasgow de 15 puntos
- Grado II: escala de coma de Glasgow de 13 o 14 puntos, sin déficit motor
- Grado III: escala de coma de Glasgow de 13 o 14 puntos, con déficit motor
- Grado IV: escala de coma de Glasgow de 7 a 12 puntos
- Grado V: escala de coma de Glasgow de 3 a 6 puntos

de conciencia, la presencia de un déficit neurológico focal o la existencia de un estado comatoso. La escala de Hunt–Kosnik y la de la WFNS permiten clasificar desde los casos con aneurismas sin ruptura o con ruptura antigua hasta los que presentan un déficit neurológico tan grave que llegan moribundos a la sala de urgencias (cuadro 12–1).

La edad es un factor pronóstico importante. En general, los pacientes más jóvenes tienden a tolerar mejor la presencia de HSA; sin embargo, también presentan una incidencia mayor de vasoespasmo sintomático, mientras que las personas mayores de 60 años de edad tienden a presentar cuadros con mayor depresión neurológica y a complicarse con otros órganos y sistemas (renal, pulmonar, cardíaco, etc.).

La cantidad de sangre libre en el espacio subaracnoideo es directamente proporcional a la posibilidad de desarrollar vasoespasmo cerebral y complicaciones isquémicas secundarias. Miller Fisher describió en 1968 una escala que en la actualidad se usa para evaluar la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo vista a través de la TAC. Esta escala también sirve para evaluar el pronóstico, pues cuanto mayor sea la cantidad de sangre libre en el espacio subaracnoideo, peor será el pronóstico (cuadro 12–2 y figura 12–4).

Causas de un deficiente estado neurológico después de una hemorragia subaracnoidea

Además de la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo, deben ser investigadas otras causas responsables de un deficiente estado neurológico, las cuales

Cuadro 12-2. Escala de valoración topográfica de Fisher para hemorragia subaracnoidea, basada en la cantidad de sangre libre en el espacio subaracnoideo

Grado 1: no se visualiza sangre en la tomografía
Grado 2: sangre en capas finas menores de 1 mm de espesor
Grado 3: sangre en capas gruesas mayores de 1 mm de espesor
Grado 4: hemorragia difusa o sangrado intracerebral o intraventricular

son la existencia de hematomas cerebrales asociados, de resangrado del aneurisma cerebral, de hidrocefalia secundaria al bloqueo del espacio subaracnoideo por coágulos hemáticos de hematomas subdurales agudos. Muchos pacientes que llegan al hospital moribundos presentan también los efectos de la hipertensión endocraneana y del efecto químico de la sangre en el espacio subaracnoideo, lo cual produce un aumento en la resistencia a la circulación cerebral con una isquemia global que determina un curso adverso a corto plazo.

Prevención del resangrado

El resangrado se puede presentar hasta en 15% de los casos después de la primera semana del sangrado inicial y en 30% de los pacientes dentro del primer mes, con consecuencias devastadoras la mayoría de las veces. Éste fue el motivo principal

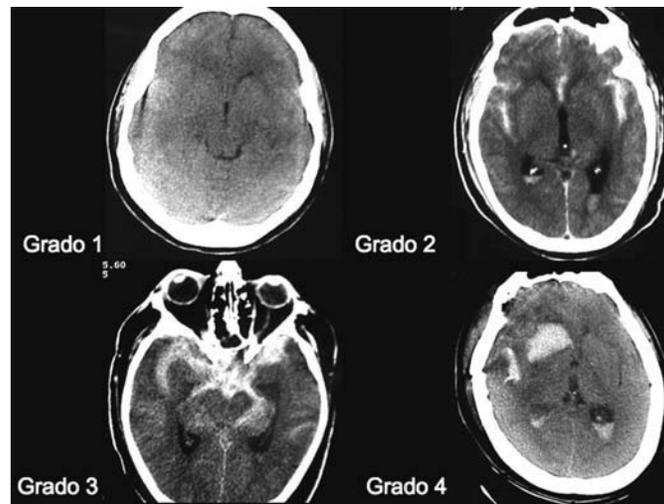


Figura 12-4. Escala tomográfica de Fisher (ver el cuadro 12-2).

de que el tratamiento tardío de un aneurisma evolucionara hacia el tratamiento temprano para prevenir el resangrado. En la década de 1970 y a principios del decenio de 1980 se propuso el tratamiento con inhibidores de la fibrinólisis (ácido tranexámico) para prevenir el resangrado temprano; sin embargo, nunca hubo una demostración clara de su utilidad y sí se observó una mayor incidencia de vasoespasmo sintomático, por lo que su uso prácticamente se ha abandonado.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS ANEURISMAS CEREBRALES

Historia contemporánea

El tratamiento quirúrgico de los aneurismas cerebrales se inició mediante técnicas indirectas basadas en el cierre proximal de la arteria portadora con resultados variables y muchas veces desalentadores, debido a la aparición de infartos cerebrales extensos o resangrado por circulación colateral, principalmente durante el cierre de una arteria carótida o vertebral. Walter Dandy reportó en 1936 el primer clipaje directo de un aneurisma a través de un abordaje frontotemporal extenso con resultados exitosos en un paciente con aneurisma de la arteria carótida interna derecha en el segmento comunicante posterior y afectación del III nervio. Después de la cirugía el paciente recuperó el déficit neurológico y a partir de este momento se inició una rápida evolución de técnicas quirúrgicas y diseño de clips metálicos para el tratamiento de los aneurismas. La mayor parte de los pacientes se trataban después del duodécimo día del sangrado, cuando las condiciones clínicas habían mejorado y existía una obvia selección natural, donde muchos pacientes con resangrado fallecían de forma temprana. La era moderna de tratamiento se inició con la introducción del microscopio quirúrgico por parte de Yasargil y el perfeccionamiento de técnicas e instrumentación microquirúrgica; de hecho, poco se ha progresado a partir de las magistrales descripciones y consideraciones quirúrgicas de Yasargil. El último avance quirúrgico lo representan el tratamiento temprano de los pacientes, desarrollado por la escuela japonesa de Jiro Suzuki, y la introducción reciente de técnicas de invasión mínima a través de microabordajes denominados *keyhole* —en referencia a su pequeño tamaño—, lo cual ha permitido un menor trauma quirúrgico y una menor estancia hospitalaria (figuras 12–5 y 12–6).

Selección de la técnica quirúrgica

La cirugía de aneurismas permite tratar prácticamente cualquier aneurisma, dondequiera que se localice. El principio de oclusión continúa siendo la técnica más

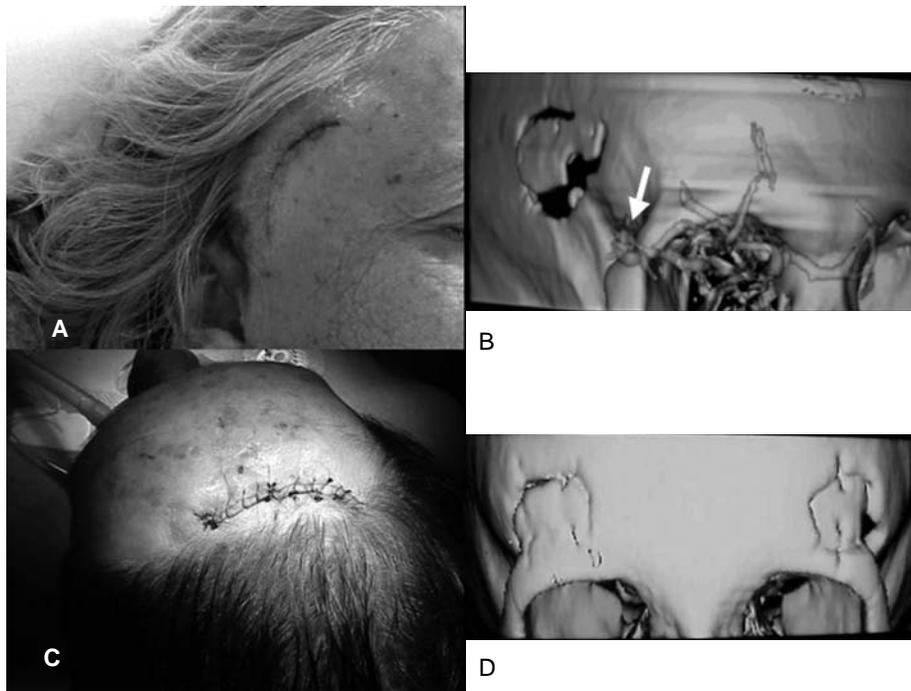


Figura 12-5. Abordajes de invasión mínima para aneurismas cerebrales. **A.** Incisión quirúrgica en abordaje micropterional derecho. **B.** Reconstrucción tomográfica en 3-D que demuestra la extensión de la minicraneotomía; a trasluz craneal se aprecian los clips en la arteria cerebral media (flecha). **C.** Abordaje anterior interhemisférico específico para aneurismas de la arteria cerebral anterior distal. **D.** Reconstrucción en 3-D que muestra dos minicraneotomías supraorbitarias para tratamiento de aneurismas en espejo de la bifurcación carotídea a través de una incisión transciliar.

efectiva, debido a que favorece la oclusión total y permanente de la boca aneurismática, y a que permite su exclusión de la circulación cerebral (figura 12-7). La desventaja principal de la técnica quirúrgica es que requiere un neurocirujano especializado y es una técnica invasiva. A cambio de esto, es posible tratar aneurismas cerebrales independientemente de su localización, morfología y tamaño, con recursos adicionales para el tratamiento de aneurismas gigantes y morfológicamente complejos que consisten en el empleo de una extensa gama de clips y la posibilidad de realizar puentes arteriales (*by-pass*) para salvar segmentos de la circulación cerebral.²⁰ En la actualidad la cirugía de aneurismas continua siendo el método de tratamiento de primera elección para los aneurismas de la circulación anterior (arteria carótida interna, bifurcación carotídea, arteria comunicante anterior, arteria cerebral anterior y arteria cerebral media) (figura 12-8).^{36,37}

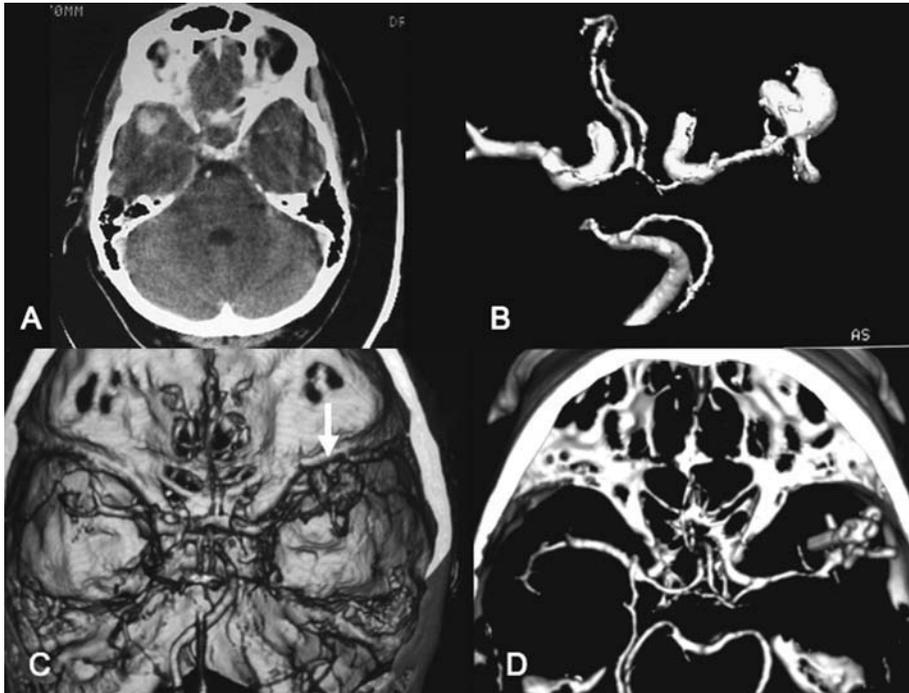


Figura 12–6. Aneurisma complejo de cuello ancho de la arteria cerebral media derecha. **A.** TAC con contraste, donde se localiza el aneurisma. **B.** Angiotomografía con un aneurisma de cuello ancho bilobulado en el segmento M1–M2 de la arteria cerebral media. **C.** Angiotomografía con reconstrucción 3–D de la base del cráneo; se aprecia la relación del aneurisma con el ala del esfenoides (flecha). **D.** Reconstrucción posquirúrgica en 3–D, donde se aprecia la desaparición del aneurisma con el empleo de tres clips tipo Yasargil.

Aneurismas gigantes

Los aneurismas gigantes representan un segmento especial de las lesiones aneurismáticas, ya que la mayor parte de ellos se presentan clínicamente por efecto de masa, con mortalidad muy alta en caso de ruptura.⁵⁸ Técnicamente son muy demandantes, pero la morbimortalidad en manos experimentadas es menor de 10%. Estos aneurismas se presentan principalmente en la arteria carótida interna —a nivel del segmento oftálmico o hipofisario inferior (figura 12–9)—, en la bifurcación carotídea, en la arteria cerebral media y en la arteria comunicante anterior. En la circulación posterior se presentan con más frecuencia en la unión de la arteria vertebral con la arteria basilar, el tronco y el tope de la arteria basilar

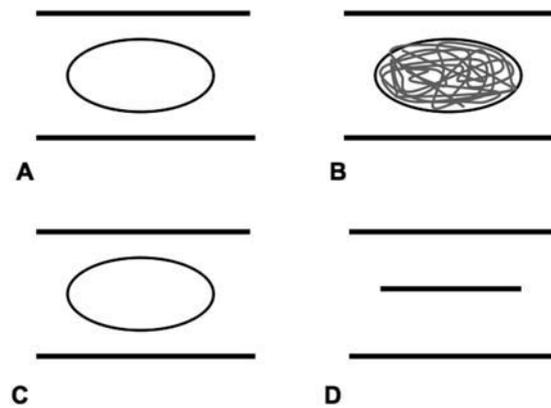


Figura 12-7. Representación esquemática del comportamiento de la boca aneurismática después del tratamiento endovascular (A y B) y quirúrgico (C y D).

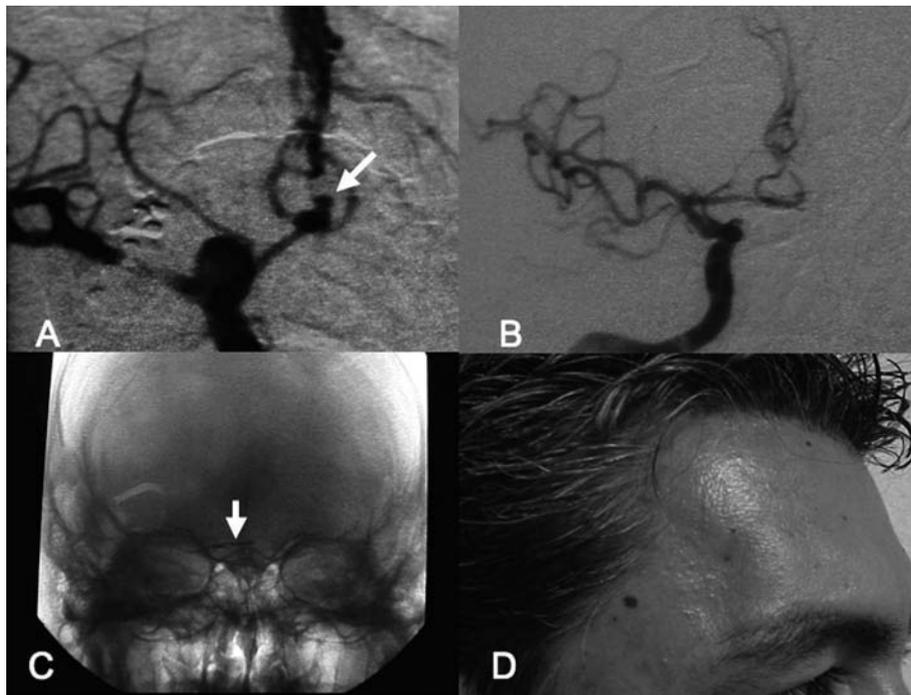


Figura 12-8. Aneurisma de la circulación anterior. **A.** Aneurisma de la arteria comunicante anterior (flecha) visto a través de una proyección Towne. **B.** Angiografía de control en proyección oblicua posoperatoria que muestra clipaje completo del aneurisma. **C.** Placa simple anteroposterior de cráneo que muestra la posición de los clips (flecha). **D.** Cicatriz transcililar derecha óptima, desde el punto de vista cosmético.

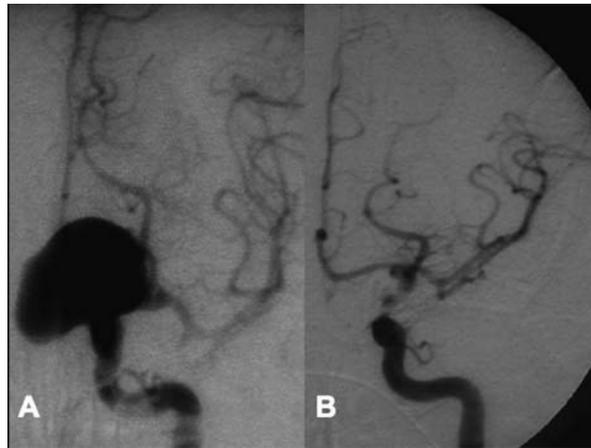


Figura 12–9. Aneurisma gigante paraclinoideo (tipo dorsal). **A.** Angiografía antes de la operación. **B.** Angiografía posterior a la operación.

(figura 12–10). El reto técnico consiste en eliminar el aneurisma y, en consecuencia, el efecto de masa secundario, preservando la integridad de la arteria de origen.

Aneurismas de la circulación posterior

Los aneurismas de la circulación posterior poseen características anatómicas y técnicas muy diferentes a los de la circulación anterior.³ En primer lugar, su acce-

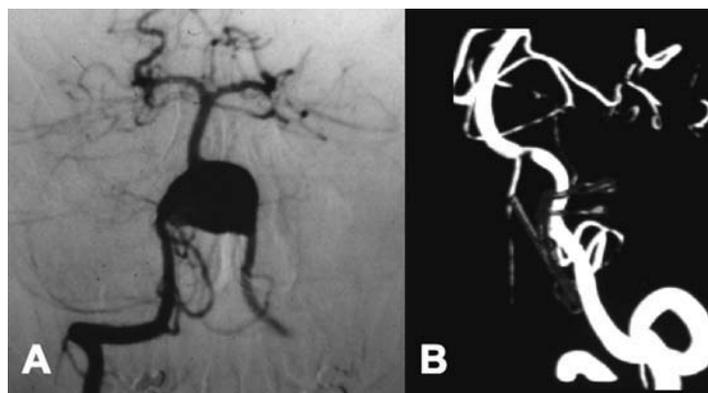


Figura 12–10. **A.** Angiografía anteroposterior del sistema vertebrobasilar; se puede ver un aneurisma gigante a nivel de la unión de la arteria vertebral con la basilar. **B.** Angiografía rotacional en 3–D en posición lateral que permite ver el clipaje completo del aneurisma.

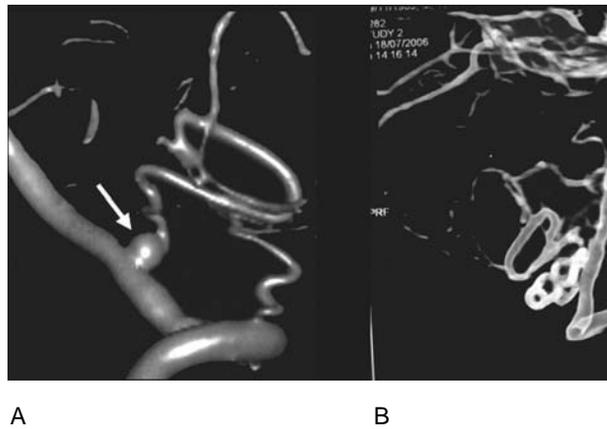


Figura 12–11. Aneurisma de la arteria vertebral derecha en el origen de la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA). **A.** Angiografía rotacional en 3–D que permite ver el origen de la PICA adyacente al domo aneurismático. **B.** Angiografía rotacional en 3–D posoperatoria, donde se aprecia el clipaje completo del aneurisma.

so es limitado, debido a la presencia de estructuras óseas y neurales críticas (*clivus* y tallo cerebral), por lo que para llegar a ellos se requiere un neurocirujano con entrenamiento en la ejecución de técnicas quirúrgicas especiales de cirugía de la base del cráneo (figura 12–11). Por otro lado, en la población latina se ha reportado una incidencia menor de 5% de aneurismas de la circulación posterior, en comparación con 95% de aneurismas de la circulación anterior, lo cual disminuye aún más las posibilidades de contar con neurocirujanos experimentados en aneurismas de esta localización.

Tratamiento quirúrgico de hematomas parenquimatosos e hidrocefalia relacionados con hemorragia subaracnoidea

La ruptura de un aneurisma puede ser causa de problemas secundarios que producen efecto de masa y deterioro neurológico, como en el caso de los hematomas parenquimatosos, cuando el domo aneurismático está en íntima relación con el parénquima cerebral. Este fenómeno es particularmente frecuente en aneurismas de la arteria comunicante anterior, donde se producen hematomas interhemisféricos, frontobasales o intraventriculares, y en aneurismas de la arteria cerebral media, donde se producen hematomas temporales que causan compresión del mesencéfalo y deterioro neurológico. Dichos hematomas pueden ocurrir de forma aislada o con hemorragia subaracnoidea (figura 12–4 D). Estos casos particulares requieren por fuerza una intervención quirúrgica para aliviar el efecto de masa,

por lo que resulta más conveniente el tratamiento quirúrgico del aneurisma aunado a la evacuación del hematoma.

Por otro lado, la hemorragia subaracnoidea es una causa de bloqueo a la circulación del líquido cefalorraquídeo, que es directamente proporcional a la cantidad de sangre libre en el espacio subaracnoideo. Es frecuente que al momento de ingresar en el hospital los pacientes presenten dilatación ventricular con deterioro neurológico (grados 3 o 4 de la escala de Hunt–Kosnik). En estos casos, la apertura quirúrgica de la lámina *terminalis* en sincronía con el clipaje del aneurisma reduce en gran medida la necesidad de colocar un sistema de derivación ventriculoperitoneal o una ventriculostomía, disminuyendo así los costos, la estancia hospitalaria y la posibilidad de infecciones quirúrgicas.^{14,32}

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR DE LOS ANEURISMAS CEREBRALES

La terapia endovascular neurológica surgió con el empleo de balones de látex en el interior de los aneurismas, como una forma de obliterarlos. Este intento demostró ser una técnica deficiente a largo plazo; no obstante, abrió el camino para el desarrollo de nuevos catéteres e implementos en un tiempo relativamente corto. En 1991 Guido Guglielmi y col. reportaron por primera vez el uso de espirales metálicas —denominadas *coils*— para la oclusión endovascular de los aneurismas a través de un mecanismo de liberación controlada y trombosis inducida con electricidad.^{7,60} A partir de este descubrimiento se han introducido numerosas variaciones del concepto en la práctica endovascular, de tal manera que se dispone de espirales recubiertas de material biológico promotor de una trombosis y cicatrización, de materiales hidrofílicos que aumentan su volumen al hidratarse y ocupar el espacio sacular de forma más compacta, y de *coils* con memoria tridimensional para llenar espacios con más eficacia.⁷¹ El empleo solitario de *coils*, los problemas relacionados con ellos —a saber, la compactación en el fondo de los aneurismas con necesidad de retratamiento a mediano plazo— y la incapacidad para ocluir 100% de la lesión, debido a la posibilidad de migración de *coils* hacia el vaso alimentador, motivó el empleo temporal de balones intraluminales en las arterias portadoras de aneurismas, para facilitar la colocación de una mayor cantidad de *coils* y asegurar así las oclusiones aneurismáticas más completas.⁶⁹ Las técnicas de asistencia para la colocación de *coils* reciben el nombre de “remoldeamiento” (*remodeling*), según Jaques Moret, de Francia, y de tecnología asistida por balón (*balloon assisted technology*), según la escuela americana de Fernando Viñuela (figura 12–12).

Aunado al empleo de *coils*, recientemente se introdujeron los *stents* arteriales basados en el antecedente exitoso de la cardiología intervencionista. Los *stents*

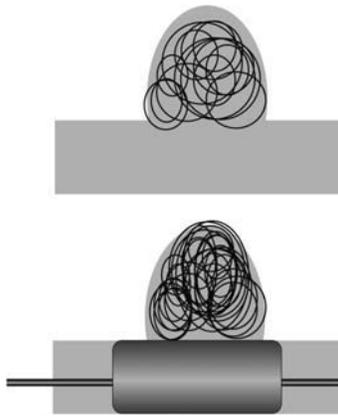


Figura 12-12. Representación esquemática de la técnica endovascular de remodelado. Las espirales metálicas tienden a protruir hacia la luz vascular en los casos de cuello amplio. La colocación de un balón inflado frente a la boca aneurismática permite una compactación más satisfactoria, eliminando el riesgo de protrusión.

se colocan en el lumen arterial, frente a la boca aneurismática, y a través de las trabéculas del *stent* se colocan *coils* progresivamente, para obliterar por completo el aneurisma e impedir que los *coils* migren hacia el vaso de origen (figura 12-13).²⁸ De hecho, los *stents* han permitido determinar que la sola colocación de uno de ellos, sin *coils* adicionales (*sole stenting technique*), puede ser sufi-

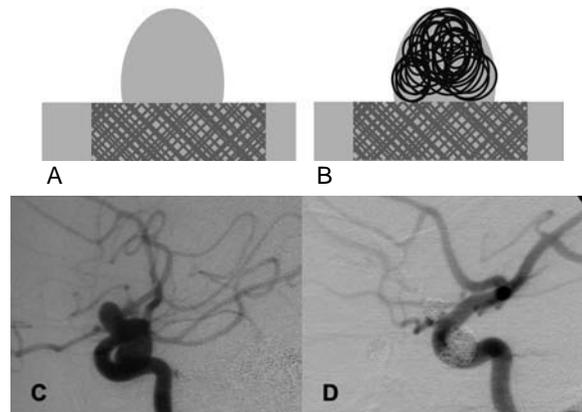


Figura 12-13. A. y B. Representación esquemática de la técnica de *stents* y *coils*, que usa el mismo principio de la técnica de remodelado, con la diferencia de que el *stent* se deja de manera permanente. C. y D. Caso representativo de aneurismas paraclinoideos antes y después de *stents* y *coils*.

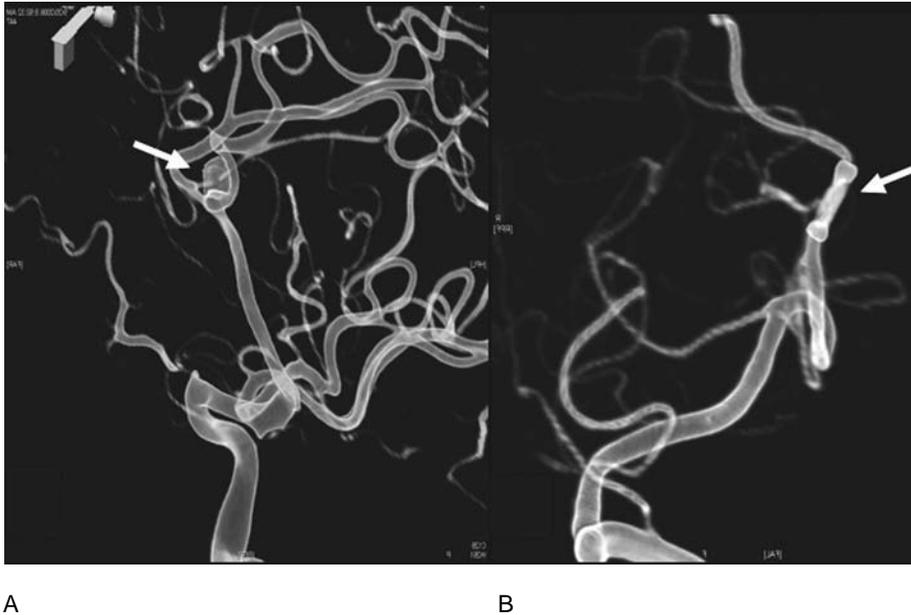


Figura 12–14. Caso exitoso con la técnica de un solo *stent* (*sole stenting technique*). Esta técnica consiste en colocar un solo *stent*, sin *coils*, en caso de aneurismas localizados en curvas vasculares, bajo el principio de que la modificación de las curvas anexas al aneurisma alterará el flujo sanguíneo y promoverá la desaparición del aneurisma. **A.** Angiografía por sustracción digital que demuestra un aneurisma de la arteria cerebral anterior distal (A2–A3). **B.** Angiografía realizada ocho meses después, donde se aprecia el *stent* con desaparición del aneurisma.

ciente para promover la trombosis de un aneurisma al desviar el flujo sanguíneo fuera del saco aneurismático (figura 12–14).⁵²

MICROCIRUGÍA VS. TERAPIA ENDOVASCULAR

Aneurismas de la circulación anterior

Las comparaciones indirectas entre las técnicas quirúrgicas y endovasculares hoy se consideran inapropiadas, ya que ambos métodos han demostrado una utilidad puntual en el tratamiento de los aneurismas cerebrales.^{1,14,17,34,55} En la actualidad se considera que los aneurismas de la circulación anterior de cuello ancho y domo pequeño en cualquier localización son asegurados efectivamente con microcirugía. Un ejemplo de estos casos son los aneurismas paraclinoideos (segmento of-

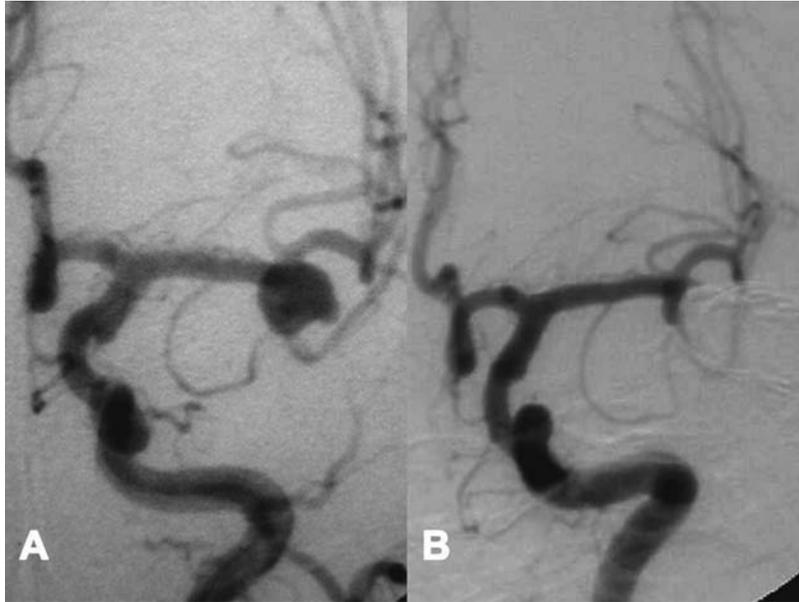
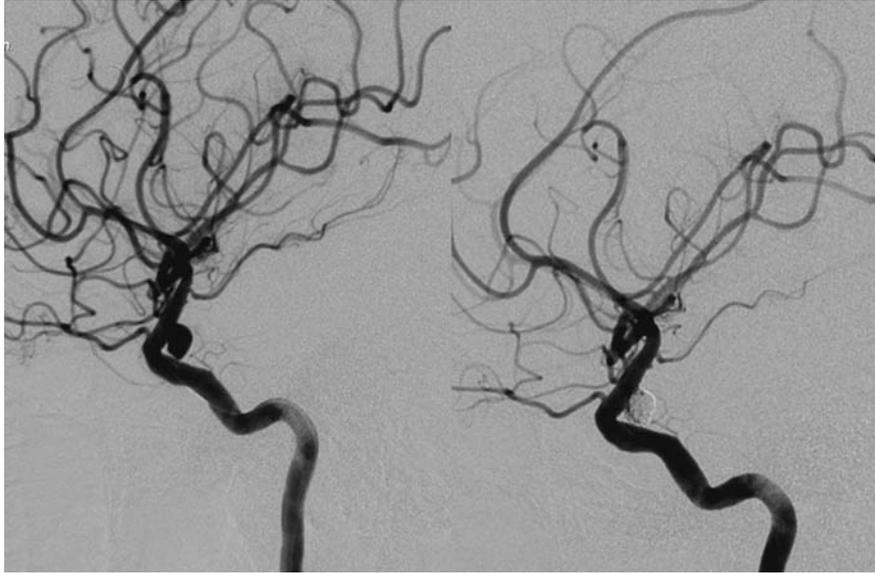


Figura 12–15. Caso demostrativo de tratamiento quirúrgico de un aneurisma de cuello ancho. **A.** Angiografía preoperatoria de aneurisma de la arteria cerebral media izquierda entre M1 y M2. **B.** Angiografía posoperatoria que demuestra el clipaje completo del aneurisma con el empleo de clips semicurvos.

tálmico e hipofisario superior), los aneurismas de la arteria cerebral media y de la bifurcación carotídea, y los aneurismas de la arteria comunicante anterior y la arteria cerebral distal (figura 12–15).^{37,57} La base ancha del aneurisma no representa en estos casos ninguna limitación para el neurocirujano. Por otra parte, los aneurismas del seno cavernoso, del *cavum* carotídeo y del segmento comunicante posterior, y ciertos aneurismas de la arteria comunicante anterior, pueden ser abordados con eficacia mediante la terapia endovascular (figura 12–16),^{18,29,34} gracias a que la relación de la altura del domo y la anchura del cuello es, en proporción, mayor de 2:1 a favor del domo, lo cual es ideal para la obliteración con espirales metálicas.

Aneurismas de la circulación posterior

La terapia endovascular ha ganado terreno en el caso de los aneurismas de la circulación posterior (sistema vertebrobasilar), debido a la facilidad de navegación intraluminal a través de las arterias vertebrales, basilar y cerebrales posteriores, así como de sus ramos más importantes —como la arteria cerebelosa superior



A

B

Figura 12–16. Caso demostrativo de un aneurisma tratado por vía endovascular. Aneurisma de la arteria carótida interna izquierda en el origen de la arteria hipofisaria superior. **A.** Angiografía digital realizada antes del tratamiento. **B.** Angiografía de control que muestra la oclusión completa del aneurisma.

(SUCA) y la arteria cerebelosa posteroinferior o PICA—, de tal manera que en la actualidad se ha convertido en la técnica de elección en los centros donde se pueden llevar a cabo ambas técnicas, y constituye una alternativa a la microcirugía, debido a la dificultad técnica para acceder a dichos sitios anatómicos.³

Aneurismas gigantes

Los aneurismas gigantes representan un reto, debido al efecto de masa que poseen, a las dificultades técnicas para tratar lesiones grandes —que por definición son mayores de 2.5 cm de diámetro— y al alto índice de morbimortalidad asociada. Si bien la terapia endovascular puede lograr la obliteración del saco aneurismático, existe la necesidad de contar con grandes recursos técnicos y económicos para lograr tal objetivo, amén de que el efecto de masa persistirá, por el uso de numerosos *coils* necesarios para ocluir un gran saco aneurismático. Por otra parte, en los aneurismas gigantes se han descrito índices de recanalización de hasta 40%, por lo que se exige la realización de controles angiográficos periódicos, lo cual aumenta el costo y la morbilidad asociados.⁶⁹

Cuadro 12–3. Guía de selección del tratamiento (endovascular o quirúrgico) con base en la localización de los aneurismas

Localización	Microcirugía	Endovascular
Seno cavernoso	*	***
Carótida interna:		
• Cavum carotídeo	**	***
• Oftálmicos (dorsales)	***	**
• Hipofisaria superior (ventral)	***	**
• Comunicante posterior	**	***
• Coroidea anterior	**	***
• Bifurcación	***	***
Arteria comunicante anterior	***	**
Arteria cerebral anterior distal	***	***
Arteria cerebral media	***	*
Vertebral–cerebelosa posteroinferior	***	*
Tronco basilar	*	***
Tope basilar	**	***

No obstante, la cirugía tampoco resulta una tarea fácil. El tratamiento quirúrgico de los aneurismas cerebrales gigantes requiere un entrenamiento especial y disponibilidad de recursos técnicos específicos para realizar oclusiones parciales, resección del saco aneurismático y reconstrucciones arteriales, y establecer puentes vasculares a partir de la arteria radial o de la vena safena, con el fin de preservar intactos los territorios arteriales elocuentes. El cuadro 12–3 muestra el orden de selección para la vía quirúrgica o endovascular de acuerdo con la localización del aneurisma.

Aneurismas múltiples

Los aneurismas múltiples representan una subpoblación particular, ya que pueden existir dos o más aneurismas situados en diversos ejes arteriales. En estos casos tiene que analizarse el costo–beneficio del tratamiento endovascular o quirúrgico.

En la práctica, se prefiere la vía quirúrgica si los aneurismas se encuentran en un solo eje arterial o se puede llegar a ellos por un solo lado. Sin embargo, cuando existen en varios ejes y se requieren varias cirugías para asegurarlos, puede optarse por un abordaje combinado o por una vía endovascular. Por otra parte, el tratamiento de los aneurismas múltiples incrementa ostensiblemente los costos por materiales, en comparación con la cirugía.

VASOESPASMO CEREBRAL

El vasoespasmo cerebral es un proceso inflamatorio progresivo en respuesta a la sangre libre en el espacio subaracnoideo y a su descomposición metabólica, principalmente por la vía oxidativa.^{31,46,61} Los metabolitos desencadenan una cascada de eventos bioquímicos que termina con una contracción inflamatoria transmural de los vasos cerebrales en forma regional o difusa. La vasoconstricción asociada puede ser de tal magnitud que ponga en riesgo la circulación cerebral y favorezca la aparición de infartos cerebrales únicos o múltiples. El vasoespasmo es un proceso autolimitado que se inicia entre cuatro y cinco días posteriores a la HSA, y se extiende alrededor del vigésimo primer día con un pico máximo entre los días 10 y 14. Alrededor de 70% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan vasoespasmo evidente en una angiografía o en un Doppler transcraneal (vasoespasmo angiográfico o sonográfico);^{6,30,47} sin embargo, sólo un tercio de ellos desarrollan síntomas relacionados con el vasoespasmo (vasoespasmo sintomático). Los síntomas más frecuentes se presentan alrededor del décimo día posterior a la hemorragia, cuando en muchos casos el cuadro parecía haberse resuelto. Los pacientes pueden desarrollar cefalea intensa de origen aparentemente inexplicable, fiebre, agitación psicomotriz, estupor o bien la aparición de un déficit neurológico focal motor o sensitivo. La aparición de uno o varios de los síntomas descritos, aunado a la demostración por angiografía o Doppler transcraneal de vasoespasmo, establecen el diagnóstico de vasoespasmo sintomático, el cual debe ser considerado como una emergencia neurológica.⁵⁶ El mejor estudio actual para el diagnóstico temprano y el seguimiento de los pacientes con HSA y vasoespasmo es el Doppler transcraneal,⁴⁷ aunque el papel que desempeña el tratamiento quirúrgico o endovascular en la aparición del vasoespasmo sintomático aún no se ha definido de forma clara.¹⁴

Tratamiento del vasoespasmo cerebral

El tratamiento del vasoespasmo cerebral se inicia cuando se diagnostica la hemorragia subaracnoidea.^{19,45} La primera línea de tratamiento es el empleo de bloqueadores de los canales de calcio,¹² donde la primera elección es la nimodipina en dosis de 60 mg cada cuatro horas durante 21 días después de la HSA. Aunado al tratamiento farmacológico, debe proveerse un aporte adecuado de líquidos y soluciones hemorreológicas, para modificar las propiedades de viscosidad de la sangre y hacerla más fluida en caso de que existan vasos espasmados. Existe, sin embargo, un subgrupo de pacientes que desarrollan vasoespasmo a pesar del empleo de bloqueadores de calcio y soluciones. Mientras prevalezcan los síntomas relacionados con el vasoespasmo, se tiene que recurrir a técnicas más agresivas,

como el lavado quirúrgico cisternal, la angioplastia química y la angioplastia intraluminal.^{21,26,43} El lavado quirúrgico consiste en introducir durante la cirugía del aneurisma un catéter de entrada y uno de salida hacia las cisternas basales, para filtrar sustancias fibrinolíticas del tipo de la urocinasa o el rtPA, y efectuar lavados mecánicos para extraer la mayor cantidad de sangre del espacio subaracnoideo y evitar la presencia de vasoespasmo. La angioplastia química se realiza al posicionar un microcatéter en los vasos cerebrales afectados e instilar mediante una inyección directa bolos de 200 µg de nimodipina (se obtienen mezclando 2 mL de nimodipina en 8 mL de solución salina) hasta completar una dosis de 1 200 µg. La administración de dosis mayores no ha demostrado ser de utilidad. Existe una respuesta permanente hasta en 40% de los casos (figura 12–17). En el resto de los casos es necesario hacer angioplastias diariamente hasta que ceda el vasoespasmo.

La angioplastia mecánica constituye el grado extremo de tratamiento del vasoespasmo y consiste en introducir una guía con un balón inflable no desprendible e ir dilatando progresivamente la arteria espástica mediante el rompimiento de la capa muscular. Esta técnica es muy efectiva, pero conlleva el riesgo de ruptura de la pared vascular o endotelial y la aceleración de un proceso degenerativo en los vasos tratados, por lo que constituye una técnica de última opción.^{23,24,73}

Se han probado numerosos medicamentos para prevenir los efectos del vasoespasmo sintomático; sin embargo, ninguno de ellos ha demostrado una clara efectividad sobre la regla de oro actual —la nimodipina—, por lo que no vale la pena mencionarlos, a excepción del clazosentan (un nuevo medicamento inhibidor del receptor de endotelinas) y de las estatinas, que actualmente están en fase experimental.^{8,41,49,62,65}

La terapia triple “H” (hemodilución, hipertensión e hipervolemia) ha recibido una gran atención y un mayor empleo en las unidades de terapia intensiva; consiste en la inducción de hipertensión con aminas vasoactivas (dobutamina, dopamina y norepinefrina) para llevar la presión arterial media a más de 100 mmHg, en la administración de altos volúmenes de cristaloides (3 000 mL por día) y en el empleo de coloides que provoquen hemodilución (como el dextrán). Sin embargo, a pesar del atractivo que representa el manejo farmacológico y de líquidos para los intensivistas, en la actualidad no existe una demostración clara de su utilidad sobre una terapia doble “H” (hipervolemia y hemodilución), por lo que se ha tendido al abandono de su uso en las unidades de terapia intensiva neurológicas.

SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO IDEAL

Si bien el tratamiento de la HSA debe ejecutarlo un grupo multidisciplinario en un centro de tercer nivel de atención, la realidad muchas veces confronta a la teo-

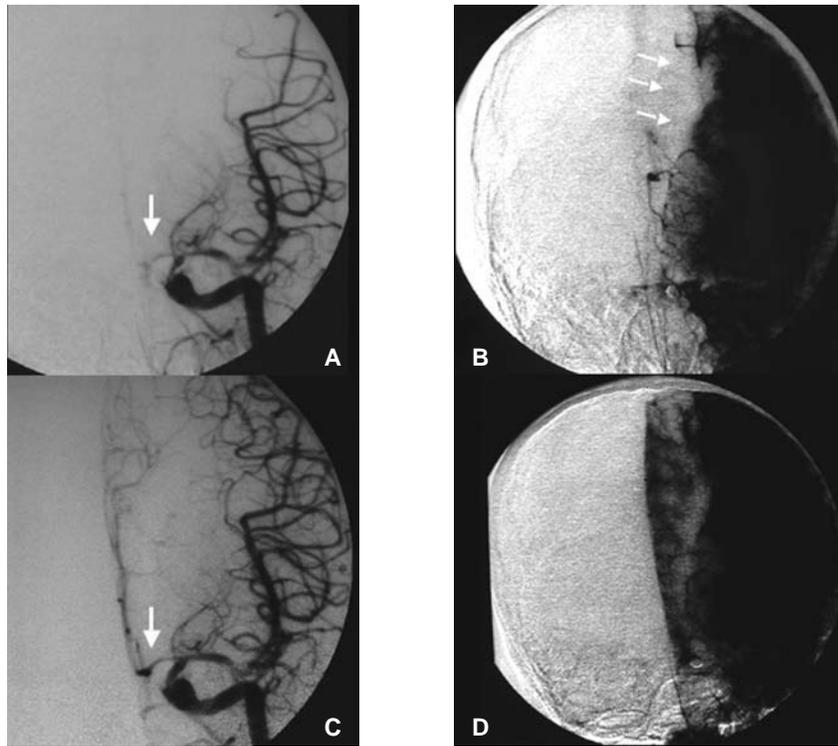


Figura 12–17. Angioplastia química. Administración de nimodipina intraarterial en caso de vasoespaso sintomático. **A y B.** Angiografía por sustracción digital anteroposterior que demuestra un vasoespaso difuso de la arteria carótida interna izquierda y la arteria cerebral media, y grave en la arteria cerebral anterior (ACA) (flecha gruesa) en un paciente previamente embolizado de un aneurisma paraclinoideo izquierdo. La fase capilar tardía (“parenquimograma”) muestra un defecto de llenado en todo el territorio de la ACA. **C y D.** Efecto después de la administración de 1 200 µg de nimodipina. La ACA es ahora visible y el defecto de llenado se recuperó.

ría. Es un hecho que no siempre se pueden obtener las condiciones ideales de tratamiento tal y como se describió, por lo que en ocasiones hay que adaptar la realidad a los casos que se presentan día a día en los centros hospitalarios.¹ Es conveniente hacer un análisis de los recursos materiales y humanos con que se cuenta y limitar las acciones a la disponibilidad de ellos. Si en un medio determinado el cirujano tiene más experiencia y éxito en el tratamiento de un aneurisma, se debe recurrir a él. Lo mismo se aplica en caso de que las condiciones favorezcan a un terapeuta endovascular, pero es un hecho que los casos difíciles deben ser enviados a centros especializados una vez que las condiciones neurológicas se hayan estabilizado, a pesar de los riesgos de resangrado, y que el tratamiento

del vasoespasmio cerebral debe llevarlo a cabo el grupo médico tratante y de preferencia referir al paciente cuando la afección se haya resuelto.

A pesar de los avances tecnológicos en la cirugía y la terapia endovascular, el campo de acción de estas especialidades es todavía muy limitado dentro del espectro de la HSA. Aún falta resolver problemas cotidianos, como el diagnóstico temprano y el tratamiento de los aneurismas cerebrales sin ruptura, el diagnóstico oportuno y el tratamiento del vasoespasmio cerebral, así como promover la rehabilitación integral (física y neuropsicológica) de los pacientes que sufrieron una HSA aneurismática.^{25,33,54,63,64}

REFERENCIAS

1. **Ausman JI:** The International Subarachnoid Aneurysm Trial II: comparison of clipping vs. coiling: key questions. Are the results of the study generalizable? Should clipping be done for patients less than 40 years of age? *Surg Neurol* 2008;70:104–107.
2. **Berdoz D, Uske A, de Tribolet N:** Subarachnoid hemorrhage of unknown cause: clinical, neuroradiological and evolutive aspects. *J Clin Neurosci* 1998;5:274–282.
3. **Besser M, Khurana VG:** Management of giant intracranial aneurysms of the posterior circulation. *J Clin Neurosci* 1998;5:161–168.
4. **Bo SH, Davidsen EM, Gulbrandsen P et al.:** Acute headache: a prospective diagnostic work-up of patients admitted to a general hospital. *Eur J Neurol* 2008.
5. **Brown RD Jr, Huston J, Hornung R et al.:** Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm Study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg* 2008;108:1132–1138.
6. **Chen SP, Fuh JL, Chang FC et al.:** Transcranial color Doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 1008;63:751–757.
7. **Chen Z, Feng H, Tang W et al.:** Endovascular treatment of very small intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 2008;70:30–35. (Discussion 35.)
8. **Chou SH, Smith EE et al.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39:2891–2893.
9. **Clarke M:** Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 2008;50:653–664.
10. **Cook NF:** Emergency care of the patient with subarachnoid haemorrhage. *Br J Nurs* 2008; 17:624–629.
11. **Cruickshank AM:** Revision of national guidelines for cerebrospinal fluid analysis in suspected subarachnoid hemorrhage. *Ann Clin Biochem* 2008;45:236–237.
12. **Dorhout MSM, Rinkel GJ, Feigin VL et al.:** Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008.
13. **Eden SV, Meurer WJ, Sánchez BN et al.:** Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2008;71:731–735.
14. **Frontera JA, Fernández A, Schmidt JM et al.:** Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:80–87. (Discussion 87.)
15. **Gauvrit JY, Leclerc X, Ferre JC et al.:** Imaging of subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol* 2008.
16. **Geeraerts T, Ract C, Duranteau J et al.:** Transcranial Doppler in neurosurgery. *Neurochirurgie* 2008.

17. **Gross BA, Hage ZA, Daou M et al.:** Surgical and endovascular treatments for intracranial aneurysms. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2008;10:241–252.
18. **Guan YS, Wang MQ:** Endovascular embolization of intracranial aneurysms. *Angiology* 2008;59:342–351.
19. **Gump W, Laskowitz DT:** Management of post–subarachnoid hemorrhage vasospasm. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:354–360.
20. **Hanel RA, Spetzler RF:** Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2008;62:1289–1297. (Discussion 1297–1289.)
21. **Hanggi D, Turowski B, Beseoglu K et al.:** Intra–arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1053–1060.
22. **Hui M, Dong WX, Ciceri E et al.:** Early surgery of ruptured anterior circulation aneurysm based on multislice helical computerized tomography angiography. *Neurol Sci* 2007;28:323–327.
23. **Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ et al.:** The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm–related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:610–617. (Discussion 610–617.)
24. **Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ et al.:** The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm–related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008.
25. **Juvela S, Porras M, Poussa K:** Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 2008;108:1052–1060.
26. **Kakarla UK, Kim LJ, Chang SW et al.:** Safety and accuracy of bedside external ventricular drain placement. *Neurosurgery* 2008;63:ONS162–ONS166. (Discussion ONS166–ONS167.)
27. **Keedy A:** An overview of intracranial aneurysms. *McGill J Med* 2006;9:141–146.
28. **Kelly ME, Turner R, Gonugunta V et al.:** Stent reconstruction of wide–necked aneurysms across the circle of Willis. *Neurosurgery* 2007;61:249–254. (Discussion 254–245.)
29. **Kim BM, Kim DI, Chung EC et al.:** Endovascular coil embolization for anterior choroidal artery aneurysms. *Neuroradiology* 2008;50:251–257.
30. **Kincaid MS, Souter MJ, Treggiari MM et al.:** Accuracy of transcranial Doppler ultrasonography and single–photon emission computed tomography in the diagnosis of angiographically demonstrated cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 2008.
31. **Kolias AG, Sen J, Belli A:** Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 2008.
32. **Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH et al.:** The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt–dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2008;62:123–132. (Discussion 132–124.)
33. **Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA:** Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium—controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2008;62:183–193. (Discussion 193–184.)
34. **Komotar RJ, Zacharia BE, Otten ML et al.:** Controversies in the endovascular management of cerebral vasospasm after intracranial aneurysm rupture and future directions for therapeutic approaches. *Neurosurgery* 2008;62:897–905. (Discussion 905–897.)
35. **Lagares A, Alen JF, Gómez PA et al.:** Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery* 2005;56:E629. (Author reply E629.)

36. **Lee JW, Lee KC, Kim YB et al.:** Surgery for distal anterior cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol* 2008;70:153–159. (Discussion 159.)
37. **Lehecka M, Dashti R, Hernesniemi J et al.:** Microneurosurgical management of aneurysms at A3 segment of anterior cerebral artery. *Surg Neurol* 2008;70:135–151. (Discussion 152.)
38. **Little AS, Garrett M, Germain R et al.:** Evaluation of patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage and negative angiography. *Neurosurgery* 2007;61:1139–1150. (Discussion 1150–1131.)
39. **Liu CL, Su YC, Chen CC et al.:** Ruptured cervical arteriovenous fistulas presenting with subarachnoid hemorrhage and quadriplegia: an uncommon case. *Am J Emerg Med* 2008;26(249):e241–242.
40. **Longatti P, Sgubin D, Di Paola F:** Bleeding spinal artery aneurysms. *J Neurosurg Spine* 2008;8:574–578.
41. **Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S et al.:** Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarction Occurring after Subarachnoid Hemorrhage (CONSCIOUS-1). Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008.
42. **Manobianca G, Zoccolella S, Petruzzellis A et al.:** Low incidence of stroke in Southern Italy. A population-based study. *Stroke* 2008.
43. **Mayer TE, Dichgans M, Straube A et al.:** Continuous intra-arterial nimodipine for the treatment of cerebral vasospasm. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008.
44. **Miley JT, Taylor RA et al.:** The value of computed tomography angiography in determining treatment allocation for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008.
45. **Milojevic TM, Baljovic BV, Dostanic MM et al.:** Analysis of the therapeutic modalities when cerebral vasospasm occurs and the outcome of the treatment of patients with SAH. *Acta Chir Jugosl* 2008;55:61–67.
46. **Milojevic TM, Baljovic BV, Rakic M et al.:** Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Chir Jugosl* 2008;55:55–60.
47. **Mizuno M, Nakajima S, Sampei T et al.:** Serial transcranial Doppler flow velocity and cerebral blood flow measurements for evaluation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir* 1994;34:164–171.
48. **Munakata A, Ohkuma H, Nakano T et al.:** Abducens nerve pareses associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Incidence and clinical features. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:516–519.
49. **Muroi C, Terzic A, Fortunati M et al.:** Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surg Neurol* 2008;69:33–39. (Discussion 39.)
50. **Nathal E, Yasui N, Suzuki A et al.:** Ruptured anterior communicating artery aneurysm causing bilateral abducens nerve paralyse—case report. *Neurol Med Chir* 1992;32:17–20.
51. **Opeskin K, Silberstein M:** False positive diagnosis of subarachnoid haemorrhage on computed tomography scan. *J Clin Neurosci* 1998;5:382–386.
52. **Peluso JP, van Rooij WJ, Sluzewski M et al.:** A new self-expandable nitinol stent for the treatment of wide-neck aneurysms: initial clinical experience. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1405–1408.
53. **Pollock JM, Powers AK, Stevens EA et al.:** Ruptured anterior spinal artery aneurysm: a case report. *J Neuroimaging* 2008.
54. **Rinkel GJ:** Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *Rev Neurol* 2008.
55. **Sacco RL:** Further considerations in deciding between clipping and coiling for cerebral aneurysms. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:289.

56. **Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK et al.:** Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:683–689.
57. **Satoh A, Sugiyama T, Hongo K et al.:** Nationwide surveillance of IC anterior (or dorsal) wall aneurysm: with special reference to its dissecting nature. *Acta Neurochir Suppl* 2008;103:51–55.
58. **Sharma BS, Gupta A, Ahmad FU et al.:** Surgical management of giant intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:674–681.
59. **Shea AM, Reed SD, Curtis LH et al.:** Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery* 2007;61:1131–1137. (Discussion 1137–1138.)
60. **Standhardt H, Boecher SH, Gruber A et al.:** Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: short- and long-term results of a single-centre series. *Stroke* 2008;39:899–904.
61. **Suárez JI:** Treatment of ruptured cerebral aneurysms and vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2006;17(Suppl 1):57–69.
62. **Sugawara T, Ayer R, Jadhav V et al.:** Simvastatin attenuation of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats via increased phosphorylation of Akt and endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci Res* 2008.
63. **Takao H, Nojo T, Ohtomo K:** Cost-effectiveness of treatment of unruptured intracranial aneurysms in patients with a history of subarachnoid hemorrhage. *Acad Radiol* 2008;15:1126–1132.
64. **Takata K, Sheng H, Borel CO et al.:** Long-term cognitive dysfunction following experimental subarachnoid hemorrhage: new perspectives. *Exp Neurol* 2008;213:336–344.
65. **Trimble JL, Kockler DR:** Statin treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Pharmacother* 2007;41:2019–2023.
66. **Turner R, Obuchowski N, Gonugunta V et al.:** Brain computed tomography angiographic scans as the sole diagnostic examination for excluding aneurysms in patients with perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;61:E1340.
67. **Udoetuk JD, Stiefel MF, Hurst RW et al.:** Admission angiographic cerebral circulation time may predict subsequent angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2007;61:1152–1159. (Discussion 1159–1161.)
68. **Vaid VK, Kumar R, Kalra SK et al.:** Pediatric intracranial aneurysms: an institutional experience. *Pediatr Neurosurg* 2008;44:296–301.
69. **Van Rooij WJ, Sluzewski M:** Endovascular treatment of large and giant aneurysms. *Am J Neuroradiol* 2008.
70. **Watanabe A, Kinouchi H, Horikoshi T et al.:** Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. *J Neurosurg* 2008;109:255–258.
71. **White PM, Lewis SC, Nahser H et al.:** HydroCoil Endovascular Aneurysm Occlusion and Packing Study (HELPS trial): procedural safety and operator-assessed efficacy results. *Am J Neuroradiol* 2008;29:217–223.
72. **Yamada Y, Metoki N, Yoshida H et al.:** Genetic factors for ischemic and hemorrhagic stroke in Japanese individuals. *Stroke* 2008;39:2211–2218.
73. **Zwienenberg LM, Hartman J, Rudisill N et al.:** Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke* 2008;39:1759–1765.

Tratamiento de la hemorragia secundaria a antitrombóticos

Abraham Majluf Cruz

INTRODUCCIÓN

La complicación más importante y frecuente de la terapia antitrombótica es la hemorragia. Existen diversos grados de hemorragia: grave, moderada y leve, aunque los estudios varían en cuanto a los criterios definitivos. Si la hemorragia es intracraneal o retroperitoneal, o si llevó al paciente a la hospitalización, al uso de transfusión o a la muerte, se considera grave. Sin embargo, en algunos estudios sólo se considera grave si llevó a la muerte al paciente o si puso en peligro su vida. Se ha objetado que el requerimiento transfusional deba considerarse un criterio de hemorragia grave, ya que no se ha establecido cuántas unidades de sangre son necesarias. En otros estudios el descenso en la concentración de hemoglobina es un criterio duro de hemorragia grave. La falta de consenso es tan grande que, por ejemplo, existen clasificaciones de la hemorragia sólo para la terapia trombolítica.

Hemostasia se define como la respuesta fisiológica a la lesión vascular. La hemorragia resulta de una falla de los mecanismos hemostáticos que se agrava en algunos procesos patológicos. La hemorragia asociada al tratamiento antitrombótico genera una gran morbilidad y mortalidad. Existe una gran cantidad de mecanismos permisivos en estos casos y es un error considerar que sólo el uso del antitrombótico es causante de la complicación hemorrágica. Por ejemplo, frecuentemente la hemorragia es la punta del iceberg de una coagulación intravascular diseminada (CID), la cual puede ser aguda o crónica (en cuyo caso siempre es subclínica). La hemorragia secundaria al uso de antitrombóticos es una com-

plicación frecuente, aunque ocasionalmente los signos no son evidentes, por lo que el clínico siempre debe estar alerta cuando indica estos medicamentos. Comprender los mecanismos hemorrágicos permite reconocer oportunamente la hemorragia y tratarla adecuadamente, lo cual mejora el bienestar del paciente, disminuye la hospitalización y prolonga la vida. Hoy contamos con estudios de laboratorio que permiten diagnosticar la generación inapropiada de trombina o la falla en la función plaquetaria; sin embargo, el análisis clínico sigue siendo el arma diagnóstica más eficaz.

El espectro de agentes antitrombóticos aumentó en las últimas décadas y cada día están a disposición nuevos fármacos. Sin embargo, conforme aparecen más medicamentos también aumenta la posibilidad de complicaciones hemorrágicas. La necesidad de controlar la hemorragia y de minimizar la exposición a productos sanguíneos condujo a expandir el armamento terapéutico para combatir la hemorragia. Cuando se presenta una hemorragia, la evaluación correcta de la meta primaria del tratamiento establecido (mejoría o cese de la hemorragia) es crítica. Con las terapias actuales, a veces complejas y costosas, es importante seleccionar medidas realistas, sensibles a los cambios hemorrágicos, de validez clínica y fácilmente aplicables. Por ejemplo, las escalas hemorrágicas ayudan a evaluar las intervenciones quirúrgicas o médicas, a estimar el impacto de la enfermedad subyacente y a evaluar la toxicidad de la terapia anticoagulante. Las escalas son heterogéneas pero comparten algunas características. La mayoría son categóricas ordinales que definen hemorragia leve, moderada o grave. La mayoría evalúan puntos clínicos relevantes pero subjetivos, por ejemplo el término “que pone en riesgo la vida”. A menos que para todo clínico este término signifique lo mismo, nunca permite una evaluación justa del estado del paciente. Con frecuencia algunos aspectos de las categorías se sobreponen, lo que conlleva una menor reproductibilidad y precisión de la escala. La mayoría utilizan criterios intervencionistas o conductuales. Un ejemplo es el uso de intervenciones terapéuticas como la transfusión para definir una categoría: esto disminuye su validez, ya que la decisión de emplear tal intervención varía para la misma intensidad de hemorragia y depende de las estrategias de cada hospital, de la disposición de intervenciones hemostásicas y del entrenamiento y la experiencia del clínico. Sólo algunas escalas se han evaluado para calificar su reproductibilidad.

En vista de la variación en los sitios de hemorragia, de la pérdida sanguínea y del impacto de la hemorragia, no existe un estándar de oro para evaluar las complicaciones hemorrágicas y quizá ninguna se pueda utilizar en todos los escenarios clínicos. La escala ideal debe ser suficientemente sensible para detectar cambios clínicos relevantes en el rango de gravedad del paciente y sus criterios deben ser lo más objetivos posible. Debe basarse en las manifestaciones hemorrágicas más importantes de una entidad específica; por ejemplo, la hemorragia asociada a defectos en la hemostasia primaria debe evaluarse visualmente, mientras que

los defectos hemostáticos secundarios (hemorragias más profundas) no pueden evaluarse visualmente. No debe emplearse una escala diseñada para una patología o tipo de población en otra diferente; por ejemplo, una escala validada para púrpura trombocitopénica autoinmunitaria podría aplicarse para la transfusión de plaquetas en una trombocitopenia secundaria a antitrombóticos. En otros casos entender la hemorragia y sus mecanismos es mucho más complejo. En conclusión, los métodos disponibles para describir la intensidad hemorrágica para evaluar la eficacia de la seguridad/toxicidad de los tratamientos existentes todavía no son óptimos. Existe poco consenso acerca de la mejor evaluación de la hemorragia en la mayoría de las situaciones clínicas, por lo que cualquier nuevo método debe evaluarse en términos de reproductibilidad clínica. Es poco probable que un solo método aplique a todos los campos, por lo que se requieren escalas específicas para tipos, sitios e intensidades de hemorragia específicos.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR ANTIPLAQUETARIOS

Las plaquetas son partículas derivadas del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. Miden de 2 a 3 μm de diámetro, tienen forma discoide, circulan en la sangre por 10 días y sus valores normales oscilan entre 150 y 450 $\times 10^9/\text{L}$. Cuando las plaquetas se activan luego del daño vascular forman un coágulo que sella la pérdida de continuidad vascular. La membrana plaquetaria es ideal para acelerar las reacciones hemostáticas.

Los medicamentos antiplaquetarios pueden inducir hemorragia por dos mecanismos. Principalmente inducen un estado de disfunción plaquetaria y sólo de manera ocasional inducen trombocitopenia. Debe aclararse que estas dos alteraciones en la función y en el número de plaquetas pueden presentarse no sólo con los antiplaquetarios, ya que, ocasionalmente, los anticoagulantes y los trombolíticos pueden tener estos efectos indeseables.

Es muy importante recordar que, independientemente del mecanismo que genere hemorragia secundaria a antitrombóticos, la primera medida terapéutica siempre es suspender el medicamento responsable, sin dejar de lado nunca la posibilidad de que el paciente requiera de algún tipo de tratamiento antitrombótico alternativo.

Una alteración frecuente que se observa con la terapia antiplaquetaria y cuya frecuencia está en relación directa con la edad del paciente son las manifestaciones hemorrágicas cutáneas: petequias y equimosis de aparición fácil. Debe tenerse en mente que, en gran porcentaje de estos casos, las manifestaciones cutáneas no influyen en el riesgo hemorrágico más grave. Por este motivo se sugiere no

Cuadro 13–1. Características generales de los concentrados plaquetarios

Descripción	En 50 a 70 mL debe existir un mínimo de 85% de plaquetas
Contenido terapéutico	5 000 a 7 000 plaquetas/mL
Indicaciones	Hemorragia clínicamente significativa por trombocitopenia o trombocitopatía (disfunción plaquetaria)
Contraindicación	PTAI Trombocitopenia inducida por heparina
Dosis	1 U/10 kg con filtro de leucocitos

detener la terapia antiplaquetaria en estos casos, manteniendo durante algún tiempo al paciente bajo observación.

Manejo de la trombocitopenia

La trombocitopenia clínicamente significativa se acompaña de hemorragia grave. Un efecto directo de la trombocitopenia es el riesgo hemorrágico, el cual, cuando afecta órganos vitales (cerebro, pulmón, tracto gastrointestinal), llega a poner en riesgo la vida. Ésta es una complicación importante pero rara del tratamiento antitrombótico. La disminución transitoria pero significativa de la cuenta plaquetaria puede manejarse exclusivamente con vigilancia, cuidados de soporte y la administración de dosis bajas de esteroides. Sin embargo, si existe hemorragia de aparición fácil u otras manifestaciones hemorrágicas más allá de petequias, entonces deben aplicarse concentrados plaquetarios (CP) hasta detener la hemorragia (cuadro 13–1).

La aplicación de CP debe mantenerse hasta la recuperación trombopoyética o hasta que cese la hemorragia. Aún no se determina el valor terapéutico real de las citocinas trombopoyéticas, como la interleucina 11- β y la trombopoyetina.

El tiempo de aplicación de CP depende del medicamento o de la combinación de medicamentos utilizados. Los CP se indican para prevenir o tratar la hemorragia de los pacientes con trombocitopenia o con defectos en la función plaquetaria, y no están indicados en todas las trombocitopenias; incluso se contraindican en ciertas condiciones. La causa de la trombocitopenia debe establecerse con precisión antes de indicar la transfusión de este componente. La decisión depende de la evaluación del riesgo *vs.* el beneficio, ya que los riesgos asociados a la transfusión de productos sanguíneos son múltiples y pueden ser fatales. Los beneficios potenciales incluyen la reducción en la morbilidad asociada a la hemorragia y la reducción en la mortalidad por hemorragia fatal. Las recomendaciones generales para el manejo de la trombocitopenia asociada al uso de antitrombóticos son:

1. Querer obtener una cuenta plaquetaria transfusional “segura” puede ser inapropiado en los pacientes con trombocitopenia crónica estable. El tratamiento debe individualizarse valorando el grado de hemorragia.

2. No hay evidencia para recomendar una cuenta plaquetaria segura para un paciente que debe someterse a un procedimiento quirúrgico. Es difícil que estos estudios se realicen, por el número de variables y por la dificultad de analizar estrictamente los resultados. Aunque no existe consenso sobre la cuenta plaquetaria segura para cirugía, quizá sea $> 50 \times 10^9/L$. En caso de neurocirugía y cirugía oftalmológica, la cuenta plaquetaria debe elevarse hasta $100 \times 10^9/L$. Nunca debe suponerse que la cuenta plaquetaria aumentó sólo porque el paciente ya recibió CP; debe siempre corroborarse la cuenta plaquetaria antes de la cirugía.
3. El ácido tranexámico puede disminuir la transfusión plaquetaria en ciertos casos y en pacientes específicos. Está contraindicado en presencia de hematuria, por la posibilidad de formación de coágulos en el uretero.
4. Se sugiere monitorear intraoperatoriamente la cuenta plaquetaria y usar transoperatoriamente aprotinina o ácido tranexámico si así se requiere.
5. El paciente bajo tratamiento anticoagulante que se complicó con hemorragia y que fue sometido a cirugía para controlar la complicación debe regresar inmediatamente al quirófano en caso de que se presente una hemorragia posquirúrgica.
6. En los pacientes con trauma múltiple o con lesión en el sistema nervioso central la cuenta plaquetaria debe mantenerse $> 100 \times 10^9/L$.
7. Considerar siempre los factores de riesgo adicionales para la presentación de la hemorragia: sepsis, uso de antibióticos y presencia de alteraciones hemostásicas primarias no diagnosticadas.

Cálculo de la dosis

En los adultos se indican unidades completas y en los niños pequeños (< 20 kg), se utilizan 10 a 15 mL/kg. La dosis plaquetaria ($\times 10^9/L$) se calcula mejor a partir del incremento deseado (IP), el volumen sanguíneo del paciente en litros (VS: superficie corporal $\times 2.5$ o 70 mL/kg en un adulto), y un factor de corrección (F) de 0.67 para permitir almacenar casi 33% de las plaquetas transfundidas en el bazo:

$$\text{Dosis} = \text{IP} \times \text{VS} \times \text{F} - 1$$

Por ejemplo, si se requiere un incremento de $40 \times 10^9/L$ para un paciente con un volumen sanguíneo de 5 L, se requiere una dosis de 300×10^9 . Las plaquetas se transfunden con equipos estándar para transfusión de sangre.

Monitoreo de la respuesta

La respuesta a la transfusión plaquetaria es la guía del tratamiento con CP, aunque no existe evidencia de que esto disminuya la incidencia de hemorragia. Si la transfusión plaquetaria fue por hemorragia la respuesta clínica es el mejor indica-

dor de efectividad transfusional. La respuesta transfusional profiláctica se evalúa con el incremento en la cuenta plaquetaria postransfusión. Se utilizan varias fórmulas para evaluar el incremento plaquetario, que dependen de la superficie corporal del enfermo y el número de plaquetas transfundidas.

Refractariedad a las plaquetas transfundidas

Es la falla repetida en obtener una respuesta satisfactoria a la transfusión plaquetaria. Algunos pacientes pueden tener una respuesta pobre pero buena respuesta en las transfusiones subsiguientes. Por lo tanto, el diagnóstico de refractariedad se establece sólo cuando la mala respuesta aparece luego de dos o más transfusiones plaquetarias. Existen múltiples causas, que pueden subdividirse en inmunitarias y no inmunitarias. La refractariedad plaquetaria se debe hoy principalmente a la sobrevivencia plaquetaria acortada asociada con factores no inmunitarios como infección (antibióticos y antimicóticos), CID y esplenomegalia.

Contraindicaciones para la transfusión de concentrados plaquetarios

Existen pocas, las cuales afortunadamente son muy raras. En la púrpura trombocitopénica trombótica la transfusión plaquetaria se ha asociado a deterioro del proceso trombótico. En estos casos la contraindicación se pierde si existe una hemorragia que ponga en riesgo la vida del enfermo. La otra contraindicación importante es la trombocitopenia inducida por heparina, un tipo de trombocitopenia inmunitaria que se puede asociar incluso con cuadros trombóticos paradójicos.

Manejo de la disfunción plaquetaria

Como ya se mencionó anteriormente, las plaquetas permanecen en la circulación un promedio de 10 días. Por lo tanto, al suspender el antiplaquetario, en sólo 5 días casi 50% de las plaquetas serán hemostásicamente funcionales. Todos los antiplaquetarios empleados en la actualidad ejercen un efecto de disfunción plaquetaria específico para cada fármaco. En los casos en que el paciente tiene una hemorragia secundaria a antiplaquetarios debe considerarse que la disfunción plaquetaria es extrema o que los mecanismos hemostásicos compensadores fallaron en algún momento (por ejemplo, una hipofibrinogenemia). Independientemente del mecanismo, sólo existen dos maneras de revertir el proceso disfuncional plaquetario. Una es la suspensión inmediata del fármaco. La segunda, inaplazable en caso de hemorragia moderada o grave, es la transfusión de CP hasta que la hemorragia cese y bajo las consideraciones descritas en la sección anterior. No existe ninguna otra estrategia terapéutica en estos casos.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR ANTICOAGULANTES

El tratamiento anticoagulante provoca la aparición de hemorragia cuando su efecto sobrepasa los mecanismos compensatorios originados en las otras partes del sistema hemostático. Generalmente los anticoagulantes inducen hemorragia por un aumento en la disfunción de la fase fluida y sólo de manera ocasional la complicación hemorrágica aparece por la caída en la concentración de alguno de los factores hemostáticos. Es mucho más raro que, con este tipo de tratamiento, la hemorragia ocurra por problemas plaquetarios. Las siguientes son consideraciones a evaluar en pacientes con hemorragia activa y sin trombocitopenia:

1. La deficiencia de uno o varios factores hemostáticos es muy rara y tiene muy poca importancia en la clínica.
2. Siempre que el paciente tiene hemorragia por anticoagulantes debe considerarse la posibilidad de que exista un inhibidor inmunitario específico para un factor de la fase fluida. Estos autoanticuerpos son específicos para los factores hemostáticos y su frecuencia no es despreciable. En estos casos, el uso de plasma o sustitutos hemostáticos específicos puede ser contraproducente, ya que el inhibidor impide todo efecto terapéutico y el enfermo se expone a gran cantidad de productos sanguíneos. Generalmente son autoanticuerpos específicos contra los factores II, VIII, IX o X, aunque se han descrito autoanticuerpos contra todos los factores. El cuadro clínico depende del factor blanco de la inhibición y simula, por ejemplo, un cuadro indistinguible de la hemofilia A o B si los blancos son el factor VIII o el IX, respectivamente. Si es un autoanticuerpo anti-FII aparece un cuadro clínico florido con alargamiento de las pruebas hemostáticas que simula una CID. La importancia del diagnóstico preciso reside en la posibilidad de instituir un tratamiento adecuado al tipo de trastorno presente.
3. El hígado tiene un papel hemostático central. Al revisar el cuadro 13-2 se aprecia que la mayor parte de los factores hemostáticos se producen en el hígado, por lo que toda hepatopatía se traduce en un problema hemostático. El grado de falla hepática correlaciona con el riesgo hemorrágico del individuo. Siempre debe considerarse que toda afección hepática empobrece la respuesta hemostática, permitiendo la aparición de una deficiencia simultánea y múltiple de los factores hemostáticos.

Como con cualquier hemorragia moderada o grave secundaria a antitrombóticos, la suspensión del fármaco es esencial. El tratamiento depende además del tipo de anticoagulante empleado, ya que cada grupo de ellos (antagonistas de la vitamina K, derivados de la heparina, fondaparinux, antagonistas directos del factor

Cuadro 13–2. Factores hemostásicos

Factor	Sinónimo	Peso molecular (kDa)	Concentración plasmática (mg/dL)	Vida media (h)	Cromosoma codificador	Síntesis
I	Fibrinógeno	340	200–400	72–120	4	Hígado
II	Protrombina	71	1–2	50–80	11	Hígado
III	Tromboplastina tisular	44	ncp	ncp	1	Hígado
IV	Iones de calcio	40	9–10			
V	Proacelerina	330	0.4–1.4	12–15	1	Megacariocitos, ¿hígado?
VII	Protrombina sérica	48	0.05	6	13	Hígado
VIII	Factor antihemofílico	330	0.02	12	X	¿Hígado?
IX	Factor de Christmas	56	0.5	24	X	Hígado
X	Factor de Stuart–Prower	58	1	25–60	13	Hígado
XI	Antecedente de la tromboplastina plasmática	160	5	40–80	4	Hígado
XII	Factor de Hageman	76	3	50–70	5	Hígado
XIII	Factor estabilizador de fibrina	75	1.5/	150	6	¿?/hígado
FvW		250	1	24	12	Megacariocitos, endotelio
Precalcreína	Factor de Fletcher	85	5	35	4	Hígado
CAPM	Factor de Williams	120	7–9	150	3	Hígado
Factor tisular		44	ncp	ncp	1	Endotelio

CAPM: cininógeno de alto peso molecular; ncp: no cuantificable en plasma; FvW: factor de von Willebrand.

X activado o inhibidores directos de la trombina) tiene un mecanismo farmacológico diferente.

Tratamiento transfusional de la hemorragia secundaria a anticoagulantes

En general, en caso de hemorragia grave, el tratamiento transfusional de reposición hemostásica es la piedra angular del tratamiento. El uso apropiado de los productos plasmáticos es, por lo tanto, muy importante. Consideraciones:

1. La sangre total está indicada para estas complicaciones.
2. El plasma fresco envejecido no tiene utilidad terapéutica para estas complicaciones ya que no tiene factores hemostásicos. El plasma fresco congelado

Cuadro 13–3. Características generales del plasma fresco congelado

Descripción	Líquido sin elementos formes congelado a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ antes de 6 horas luego de su extracción
Contenido terapéutico	Contiene 200 a 250 mL y tiene todos los factores hemostáticos
Indicaciones	Hemorragia por déficit–disfunción de factores, hepatopatías, CID, deficiencias congénitas de factores
Contraindicación	No es expansor de volumen o suplemento nutricional
Dosis	Variable. Usarlo tan pronto se descongele

es la única fuente de todos los factores hemostáticos (cuadro 13–3). Es el tratamiento de elección en casos con falla hepática sistémica o mala respuesta hemostática global.

- Los crioprecipitados son una fuente importante de algunos de los factores hemostáticos: FVIII, FvW, FXIII y fibrinógeno (cuadro 13–4). Por lo tanto, su uso está restringido a la deficiencia funcional o cuantitativa de alguno de estos factores.
- El uso de concentrado de FVIII y FIX se limita a la deficiencia específica de estos dos factores.
- Es ideal intentar la menor exposición transfusional posible. El diagnóstico adecuado de la alteración del enfermo es la mejor manera de lograr este objetivo. Aunque se recomienda la medición específica de la actividad del (los) factor (es) deficiente (s), la mejor manera de evaluar el efecto transfusional es la respuesta clínica. Las pruebas de escrutinio hemostático, el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) son útiles para evaluar la respuesta específica y global a la terapia transfusional.

Tratamiento de la hemorragia por antagonistas de la vitamina K

Idealmente, el control de estos fármacos se debe llevar en una clínica de anticoagulación, con un monitoreo organizado, un laboratorio confiable y una buena re-

Cuadro 13–4. Características generales de los crioprecipitados

Descripción	Obtenidos luego de congelar el plasma fresco a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$
Contenido terapéutico	FVIII: 80 a 120 UI FXII: 30% Fibrinógeno: 100 a 300 mg
Indicaciones	Deficiencia demostrada de cualquiera de estos factores
Dosis	Variable. 10 a 40 U/kg en hemofilia clásica

lación médico–paciente. Los eventos trombóticos y hemorrágicos disminuyen si el paciente se controla en una clínica con las características antes mencionadas, lo que permite un ahorro significativo para las instituciones o para el paciente por los costos de las complicaciones.

Siempre se debe investigar la posibilidad de que la hemorragia no haya sido provocada por el uso de fármacos que aumentan el efecto de estos medicamentos, tales como analgésicos no esteroideos o antibióticos (por mencionar los más frecuentes). Para revertir el efecto de los antagonistas de la vitamina K se tienen dos estrategias además de la terapia transfusional. Si la hemorragia es leve basta con suspender el fármaco por unos días y quizá reiniciar una dieta con una cantidad importante de vitamina K (hojas verdes, aguacate, hígado y derivados de la sangre) manteniendo una vigilancia estrecha del enfermo. Si la hemorragia es más importante, pero se considera que no es necesario revertir urgentemente el efecto anticoagulante, se puede emplear una dosis de 1 mg SC de vitamina K; en cualquier caso, el efecto de la terapia se mide con el acortamiento del TP.

Tratamiento de la hemorragia por heparina no fraccionada

Las diferencias particulares en la respuesta a las HNF varían desde la ineficacia terapéutica hasta una respuesta exagerada a una dosis convencional. Esto puede traducirse clínicamente en una hemorragia desde las primeras 24 horas de tratamiento, por lo que siempre existe la necesidad de vigilar el efecto anticoagulante por medio del TTPa. El riesgo de hemorragia secundaria al uso de heparina no fraccionada aumenta con la dosis empleada, si se usa otro antitrombótico simultáneamente, si el paciente es sometido a cirugía o procedimiento invasivo o si tiene un traumatismo, y si tiene trastornos hemostásicos concomitantes. Fuera de suspender inmediatamente el medicamento la única maniobra útil, además de la terapia transfusional, es la administración de sulfato de protamina IV a razón de 1 mg por cada 100 UI de heparina no fraccionada que fue aplicada al paciente.

Tratamiento de la hemorragia por heparina de bajo peso molecular

Aunque el margen de seguridad de esta clase de medicamentos, que comprende a la nadroparina y a la enoxaparina, es mayor que para la heparina no fraccionada, en cualquier momento pueden generar también una complicación hemorrágica. Además del tratamiento transfusional, no existe ninguna otra medida específica para revertir el efecto de este grupo de medicamentos.

Tratamiento de la hemorragia por otros anticoagulantes

Todos los demás fármacos anticoagulantes disponibles en la actualidad carecen de un inhibidor específico que pudiera ser útil en el tratamiento de la hemorragia secundaria a su uso. El tratamiento se limita al transfusional.

FVII activado recombinante humano

Se le considera el agente hemostásico universal. Junto a la terapia transfusional, es la única alternativa indicada en el tratamiento de la hemorragia secundaria al uso de cualquier antitrombótico. Se introdujo recientemente para el control de hemorragia local, ya que activa directamente la vía extrínseca (FIX y FX), pero cada vez tiene más indicaciones en el tratamiento de padecimientos hemorrágicos, incluyendo los secundarios a antitrombóticos. Su indicación original fue la prevención de la hemorragia espontánea y la reducción de la hemorragia perioperatoria en hemofílicos con inhibidores de los factores VIII y IX. El medicamento es efectivo y seguro, aunque extraordinariamente caro. Es un liofilizado blanco en viales con 1 200 o 4 800 mg para infusión. La dosis se repite cada dos horas y se han utilizado con éxito 35 a 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en estudios clínicos. Sin embargo, la dosis y la frecuencia de aplicación cambian en cada paciente acordes al tipo y grado de la hemorragia. La dosis mínima efectiva se desconoce. Se tiene un gran interés en este compuesto por los resultados favorables logrados en pacientes con hemofilia y hemorragia que ponen en riesgo la vida y en pacientes con hemorragia por disfunción plaquetaria.

Consideraciones en caso de coagulación intravascular diseminada

Los antitrombóticos se indican frecuentemente en pacientes con CID. En estos casos el manejo transfusional es clave para la sobrevivencia del paciente si se presenta una complicación hemorrágica. La transfusión plaquetaria es parte del manejo de la CID aguda, en la que existe hemorragia secundaria a trombocitopenia, y esto va en adición al manejo del problema de fondo del paciente, incluyendo la reposición de factores hemostásicos cuando se requiere. Se recomienda cuantificar sistemáticamente la cuenta plaquetaria y realizar las pruebas de hemostasia necesarias en el tiempo necesario. No existe consenso sobre la cuenta plaquetaria crítica, pero intentar mantener la cuenta $> 50 \times 10^9/\text{L}$ parece una buena medida, mientras que siempre es deseable mantener estables los tiempos de coagulación. En la CID crónica (como la asociada al cáncer) o en ausencia de hemorragia la transfusión plaquetaria no debe indicarse sólo para corregir la cuenta plaquetaria.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA POR TROMBOLÍTICOS

Todo medicamento que interfiere con la fibrinólisis es potencialmente antihemorrágico. Debe recordarse que el primer regulador de la hemostasia es la fibrinólisis, por lo que, cuando ésta queda inhibida, la balanza del sistema de coagulación se inclina hacia la hemostasia. Esto se utiliza para favorecer la hemostasia en situaciones hemorrágicas. Disponemos de diversos compuestos de bajo peso molecular capaces de inhibir el proceso fibrinolítico. Éstos se administran por vía oral o parenteral, se distribuyen rápido en el cuerpo y tienen el potencial de suprimir la respuesta fibrinolítica normal o sin control que produce o mantiene la hemorragia.

Sin embargo, estos mismos medicamentos son potencialmente protrombóticos, por lo que su uso debe evaluarse juiciosamente. Un ejemplo en el cual puede aparecer una trombosis asociada a estos medicamentos es una CID no diagnosticada en la que al disminuir la respuesta fibrinolítica se agrava el estado hipercoagulable primario, generando una trombosis.

En el caso anterior, el proceso fibrinolítico mantiene con dificultad la integridad del individuo, por lo que si se aplica un antifibrinolítico el resultado puede ser catastrófico. Una complicación de estos medicamentos es la trombosis en ureteres en pacientes sometidos a cirugía prostática y que reciben un antifibrinolítico para controlar la hemorragia.

Es importante señalar que los antifibrinolíticos se usan con éxito en pacientes con trastornos cualitativos o cuantitativos de las plaquetas. Este efecto se ha demostrado en pacientes con púrpura inmunitaria o en pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia en casos de leucemia aguda. El mecanismo probable por el que la hemostasia mejora es porque se preserva el coágulo frágil, sensible a la disolución por plasmina.

Los agentes antifibrinolíticos son muy útiles para mejorar la hemostasia en una amplia variedad de estados hemorrágicos; se administran por vía oral y parenteral y no producen taquifilaxis. Estos medicamentos actúan uniéndose a la plasmina exactamente en el sitio en donde ésta debiera unirse a la fibrina; el resultado es que se impide el efecto de la plasmina sobre la fibrina. Aunque exista una cantidad elevada de plasmina en la lesión, su acción queda limitada y el coágulo hemostático se mantiene más tiempo sin efecto fibrinolítico, lo cual mejora la hemostasia global.

Hay tres tipos de antifibrinolíticos: los inhibidores plasmáticos naturales de la plasmina no se revisan en este capítulo; la aprotinina, un inhibidor potente de la plasmina empleado inicialmente en cirugía cardiaca con bomba de circulación extracorpórea; y los análogos sintéticos de lisina: el ácido 6-aminohexanoico (EACA) y el ácido carboxílico trans-p-aminometil-ciclohexano (AMCA o ácido tranexámico).

Ácido 6-aminohexanoico (EACA)

Se absorbe rápidamente en el intestino con un pico en el plasma a las dos horas. Se excreta rápido por el riñón y casi 80% de la dosis se depura en tres horas pero, ya que penetra en casi toda la economía corporal, se detecta hasta luego de 36 horas. Se desconoce su dosis mínima efectiva para la fibrinólisis localizada. Para el tratamiento sistémico se usa una dosis inicial IV de 0.1 mg/kg en 20 a 30 minutos seguida de una infusión de 0.5 a 1.0 g/hora o una dosis intermedia equivalente cada 1, 2 o 4 horas por vía oral o parenteral (0.1 g/kg cada 4 a 6 horas). Ya que la concentración urinaria es hasta 100 veces mayor que en plasma, se necesitan dosis mucho menores para hemostasia urinaria (por ejemplo, 3 g/3 veces al día). Los pacientes con falla renal deben también recibir una dosis menor.

Ácido tranexámico (AMCA)

Su vida media plasmática es similar a la del EACA y también se excreta sin cambios por la orina (> 90% en 24 horas). Tiene efecto antifibrinolítico más prolongado (hasta 8 horas), por lo que se requiere menos dosis y frecuencia de aplicación. Por vía oral se recomiendan 25 mg/kg tres veces al día; por vía IV se usan 10 mg/kg tres a cuatro veces/día o una dosis de carga de 10 mg/kg seguidos de una infusión de 1 mg/kg/hora. En algunos países no se recomienda la infusión continua de EACA ni de AMCA. La dosis se ajusta en caso de falla renal. No existe superioridad de AMCA sobre EACA o viceversa.

Aprotinina

Se administra en dosis de 2 a 6 millones de unidades inhibitorias de calicreína para la cirugía cardíaca y su costo es aproximadamente 100 veces mayor que el de los otros dos antifibrinolíticos.

Complicaciones y efectos colaterales

El AMCA y el EACA se asocian raramente con obstrucción nasal vascular, lagrimeo y rash. Otros efectos son náusea, vómito y diarrea, las cuales afectan hasta a 30% de los pacientes y dependen de la dosis. Las reacciones de hipersensibilidad ocurren entre 0.1 y 0.6% de los pacientes tratados con aprotinina. Ninguno induce efectos teratogénicos. Otros efectos colaterales descritos para EACA son dolor muscular, miopatía, degeneración hialina y rabdomiólisis. Aunque existe

la posibilidad de que aparezca una trombosis con estos medicamentos, todo indica que la frecuencia se ha exagerado. Hoy sabemos que, en ausencia de un estímulo trombogénico concurrente, estos fármacos prácticamente no inducen trombosis aun en embarazadas. Una entidad en la que sí existe la posibilidad de trombosis es la cirugía prostática o de vías urinarias, en la que estos medicamentos se asocian con trombosis ureteral.

REFERENCIAS

1. **Bishop JF, McGrath K, Wolf MM, Matthews JP, De Luise T et al.:** Clinical factors influencing the efficacy of pooled platelet transfusions. *Blood* 1988;71:383–387.
2. **Kaushansky K:** The thrombocytopenia of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:431–455.
3. **Brand A:** Alloimmune platelet refractoriness: incidence declines, unsolved problems persist. *Transfusion* 2001;41:724–726.
4. **Doughty HA, Murphy MF, Metcalfe P, Rohatiner AZS, Lister TA et al.:** Relative importance of immune and non-immune causes of platelet refractoriness. *Vox Sanguinis* 1994;66:200–205.
5. **Freireich EJ:** Supportive care for patients with blood disorders. *Br J Haematol* 2000;111:68–77.
6. **Hunt BJ:** Indications for therapeutic platelet transfusions. *Blood Reviews* 1998;12:227–233.
7. **Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, Key NS:** Measurement of bleeding severity: a critical review. *Transfusion* 2004;44:605–617.
8. **Levine MN, Raskob G, Hirsh J:** Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1989;95:26–36.
9. **Gmur J, Burger J, Schanz U, Fehr J, Schaffner A:** Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet* 1991;388:1223–1226.
10. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines for platelet transfusions. *Transfusion Medicine* 1992;2:311–318.
11. **Olson JD, Arkin CF, Brandt JT,** College of American Pathologists Conference XXXI on Laboratory Monitoring of Anticoagulant Therapy: Laboratory monitoring of unfractionated heparin therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:782–798.
12. **Hirsh J:** Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565–1574.
13. **Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G:** Antiplatelet drugs. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133:S199–S203.
14. **Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T:** Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion Using Enoxaparin (ACE) Trial. *Circulation* 2004;109:997–1003.
15. **Schulman S:** Unresolved issues in anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1464–1470.
16. **Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, Gould M, Samama MM et al.:** Parenteral anticoagulants. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2008;133:S141–S159.

Índice alfabético

A

- abciximab, 65
- acetaminofén, 157
- acetilcolina, 161
- ácido
 - acetilsalicílico, 14, 76, 77, 79, 80, 85
 - araquidónico, 76, 77
 - carboxílico, 82
 - ϵ -aminocaproico, 160
 - fólico, 13
 - γ -aminobutírico, 42
 - láctico, 24
 - tranexámico, 160, 182, 205, 212
- acidosis, 27
- afasia, 162
- afección
 - cerebrovascular, 101
 - hepática, 207
- albúmina, 30, 46
- alcalosis respiratoria, 35
- alfentanilo, 144
- alteración
 - electrolítica, 164
 - hemostática, 205
 - lipídica, 8
- amaurosis *fugax*, 127
 - monocular, 122
- aneurisma, 156, 176, 177
 - cerebral, 173, 174, 176, 177, 179, 182, 190
 - sin ruptura, 197
 - del *septum* interauricular, 103
 - gigante, 192
 - intracraneal, 154
 - múltiple, 178, 193
 - paraclinoideo, 190
 - roto, 179
 - sacular, 174
 - ventricular, 111
- angina, 86
 - de pecho, 96
 - inestable, 78, 80, 84
- angiopatía amiloide, 114, 141, 142
- apnea obstructiva del sueño, 101

apoplejía pituitaria, 154, 176
apoptosis, 45
aprotinina, 205, 212, 213
arritmia cardíaca, 24, 159
asma, 26
Aspirina®, 14, 78, 79, 80, 84, 85,
86, 87, 91, 95, 109, 110, 112,
113, 114, 115, 116, 135
ataque isquémico transitorio
hemisférico, 121
retiniano, 121, 122
atelectasia, 24
atenolol, 5
aterosclerosis, 71, 78, 97, 100
asintomática, 96
carotídea, 100, 123
cerebral, 8
de las arterias cerebrales, 121
aterotrombosis, 71
carotídea, 124
atorvastatina, 98, 99, 101

B

bacteria, 75
benzotiazol, 42
broncoaspiración, 33, 158

C

cáncer, 127
candesartán, 95
captopril, 26
cardioembolismo, 110
cardiomiopatía dilatada, 116, 117
cardiopatía isquémica, 3, 116
cascada isquémica, 40, 42, 43, 44
cefalea, 57, 85, 142, 154, 162, 175,
176

centinela, 154
intensa, 176, 194
ceguera monocular, 176
célula tumoral, 75
cerebro perdedor de sal, 166
cerovive, 44
choque térmico, 41
cilostazol, 86
citolcolina, 45
claudicación intermitente, 87
clazosentan, 163, 195
clometiazol, 42
clopidogrel, 80, 81, 82, 83, 84, 87,
112, 116, 135
clortalidona, 5
coagulación
intravascular diseminada, 201,
211
sanguínea, 77
coágulo, 75
coagulopatía inducida por warfa-
rina, 147
cocaína, 154
codeína, 157
complicación
cardiopulmonar, 166
cardiovascular, 6
hematológica, 83
hemorrágica, 56, 57, 62, 65, 67,
68, 79, 84, 86, 107, 108, 110,
114, 117, 201, 202, 207, 210,
211
isquémica, 180
neurológica, 23
pulmonar, 24
sistémica, 23
contaminación con propofol, 35
contractura por inmovilización, 32
coronariopatía, 8
isquémica, 1
crisis

convulsiva, 27, 29, 155, 159,
162, 175
epiléptica, 149
isquémica transitoria, 85

D

daño

cardiaco, 166
celular isquémico, 46
cerebral, 25
 irreversible, 39
 isquémico, 42, 45
endotelial, 74, 75
hepático, 9
isquémico, 41
 cerebral, 39
nerológico, 45, 166
vascular, 203
deficiencia nutricional, 34
déficit neurológico, 50, 53, 57, 155,
180
 focal, 142
 isquémico, 161, 162
degeneración hialina, 213
demencia, 1
depresión neurológica, 180
descontrol hipertensivo, 116
deshidratación, 31, 34
desmopresina, 147
desnutrición, 32
desprendimiento del émbolo, 122
deterioro neurológico, 25, 28, 146,
147, 162, 187
dextrán, 158, 195
diabetes, 7, 10, 82, 95
 insípida, 159
 mellitus, 4, 5, 6, 9, 96, 97, 112
diátesis hemorrágica, 141
diazepam, 43

difenilhidantoína, 158
dipiridamol, 85, 86, 87, 91, 116
disfagia, 34
disfunción
 cardiaca, 166
 plaquetaria, 203, 204, 206
 renal, 96
 ventricular izquierda, 112
dislipidemia, 3, 8, 11, 12
dobutamina, 165, 195
dopamina, 31, 195

E

edema

cerebral, 24, 25, 27, 28, 29, 31,
144, 147, 159, 164
pulmonar, 159
embolia, 71
 cerebral, 11
 pulmonar, 159
embolismo
 cardiaco, 111
 cerebral, 71, 111
 pulmonar, 32, 83
 sistémico, 114, 116
émbolo, 71
 intracraneal, 71
enalapril, 26
endocarditis
 bacteriana, 27, 174
 infeciosa, 111
 no bacteriana, 111
enfermedad
 arterial periférica, 13, 82, 84, 87,
130
 aterosclerosa, 71, 82
 cardiovascular, 7, 16, 84
 prematura, 3
 carotídea, 121, 126, 135
 asintomática, 131

aterosclerosa, 135
 extracraneal, 121, 122
 cerebrovascular, 96
 coronaria, 1, 8, 9, 49, 87, 97,
 101, 112
 de Ehlers–Danlos, 174
 de pequeño vaso, 87
 del tejido conectivo, 174
 pulmonar crónica, 134
 vascular, 40, 96, 98, 107
 cerebral, 1, 3, 4, 49, 51, 63,
 91, 141, 153
 periférica, 1, 82, 96
 enoxaparina, 32, 210
 epinefrina, 75
 eprosartán, 95
 equimosis, 203
 esmolol, 146
 esofagitis por reflujo, 34
 esplenomegalia, 206
 estado
 comatoso, 180
 de coma, 155
 protrombótico, 72
 estenosis, 123
 arterial intracraneal, 127
 aterosclerótica, 128
 carotídea, 13, 121, 122, 123,
 125, 127, 135
 asintomática, 129, 130
 aterosclerosa, 121, 135
 bilateral, 96
 sintomática, 124
 cervical, 134
 en tándem, 127
 mitral, 111
 con fibrilación auricular, 111
 estreñimiento, 34
 etomidato, 144
 evento
 cardiovascular, 14, 95, 98

cerebrovascular, 1, 6, 14, 93, 98,
 99, 153
 isquémico, 111
 coronario, 14, 15, 100
 embólico, 114, 135
 cerebral, 114
 hemorrágico, 101, 110, 173
 isquémico, 124, 173
 cerebral, 112
 recurrente, 112
 cerebrovascular, 135
 vascular, 1, 15, 23, 84, 98
 cerebral, 173
 agudo, 26
 isquémico, 93
 fatal, 79
 recurrente, 81

F

falla
 hepática, 207
 sistémica, 209
 renal, 213
 faringitis, 34
 fibrilación auricular, 11, 25, 96, 111
 no valvular, 111
 fiebre, 27
 fístula dural, 154, 176
 flunarizina, 46
 fondaparinux, 207
 fonofobia, 154
foramen ovale, 102
 fosfatidilcolina, 44
 fosfenitoína, 46
 fotofobia, 154
 furosemida, 28, 30, 31

G

gemfibrozil, 10

glicerol, 28, 30
 glicina, 41
 glucólisis anaeróbica, 27
 glutamato, 41

H

hematoma, 27, 142, 143, 147
 cerebral, 145
 intracerebral, 143, 145, 160
 intracraneal, 165
 muscular traumático, 35
 parenquimatoso, 51, 142, 187
 ventricular, 142
 hematuria, 205
 hemiparesia, 142, 162
 hemofilia, 209
 hemorragia, 24, 159, 201
 cerebelosa, 150
 cerebral, 23, 54, 86, 148
 asintomática, 54
 primaria, 142
 sintomática, 53, 54
 en el fondo del ojo, 176
 gastrointestinal, 52
 genitourinaria, 52
 intracerebral, 57, 62, 64, 97
 parenquimatoso, 141
 sintomática, 64
 intracraneal, 52, 100, 114, 201
 sintomática, 53
 intraplaca, 134
 intraventricular, 156, 166
 parenquimatoso, 6, 156
 sintomática, 54
 perimesencefálica no aneurismática, 154, 179
 por disfunción plaquetaria, 211
 recurrente, 160
 retroperitoneal, 201
 secundaria
 a antitrombóticos, 203
 a trombocitopenia, 211
 sintomática, 66
 subaracnoidea, 6, 29, 35, 41, 52, 153, 174, 175, 194
 aneurismática, 173
 subhialoidea en el fondo del ojo, 155
 heparina, 32, 52, 115, 117, 147, 207
 de bajo peso molecular, 115, 210
 no fraccionada, 210
 hernia
 cerebral, 28
 interna, 27
 transtentorial, 144
 herniación uncal, 123
 hidrocefalia, 145, 159, 162, 181
 obstructiva aguda, 165
 secundaria, 150
 hidrocortisona, 164
 hipercolesterolemia, 82
 hiperglucemia, 3, 7, 10, 27, 34, 67
 hiperhomocisteinemia, 13
 hiperinsulinemia, 10, 12
 hipertensión, 12, 26, 154
 arterial, 4, 7, 9, 25, 57, 82, 100, 141, 143, 159, 174
 crónica, 142
 sistémica, 92
 endocraneal, 29
 intracraneal, 29, 123, 143, 145
 hipertermia, 27, 41
 hipertrigliceridemia, 10
 hiperventilación, 28, 30
 hipervolemia transitoria, 30
 hipoalbuminemia, 32
 hipofibrinogenemia, 206
 hipomagnesemia, 163
 hiponatremia, 164
 hipotensión arterial, 159

hipotermia, 40
hipovolemia, 26
hipoxemia, 24
hipoxia, 24, 25

I

incontinencia urinaria, 32
indapamida, 7
infarto, 68
 agudo del miocardio, 78, 116
 cerebeloso, 28
 cerebral, 1, 7, 11, 23, 24, 28, 32, 43, 47, 49, 50, 52, 58, 62, 63, 67, 78, 79, 80, 82, 83, 86, 87, 98, 101, 107, 111, 113, 115, 116, 117, 121, 124, 161, 182, 194
 agudo, 50, 61, 66
 aterotrombótico, 109, 110
 cardioembólico, 110, 111
 criptogénico, 102
 de origen cardioembólico, 115
 no cardioembólico, 71, 109
 no progresivo, 109
 no fatal, 79
 recurrente, 109
 cortical, 122
 de la circulación carotídea, 65
 del cerebelo, 28
 del miocardio, 7, 13, 26, 27, 79, 82, 83, 84, 86, 96, 97, 130, 134, 159
 anterior, 111
 no fatal, 78
hemisférico
 maligno, 122
 masivo, 28, 122
lacunar, 43
 no cortical, 43

 retiniano, 124
 visceral, 83
infección
 de vías urinarias, 32
 urinaria, 35
 ventricular, 145
insuficiencia
 cardiaca, 26, 83, 96, 127, 134, 159, 164
 hemodinámica, 122
 hepática, 127, 159
 mitral, 111
 renal, 26, 96, 134
 crónica, 127
 por deshidratación, 31
isquemia, 42, 54, 61
 aguda del miocardio, 26
 cerebral, 13, 39, 43, 45, 46, 49, 58, 59, 67, 71, 72, 77, 91, 98, 107, 110, 123, 124, 149, 162
 aguda, 27, 49, 55
 tardía, 158, 163
 transitoria, 78, 80, 94, 95, 109, 110
 miocárdica, 24
 retiniana, 124

L

labetalol, 26
lamotrigina, 46
lesión
 aneurismática, 184
 cerebral, 24
 de la sustancia blanca, 114
 isquémica, 33
 vascular, 154, 201
leucemia aguda, 212
leucoaraiosis, 114
lipohialinosis, 142
losartán, 5

lubeluzol, 42

M

magnesio, 43
 malformación
 arteriovenosa, 154
 vascular, 141
 manitol, 28, 30, 31, 144
 menopausia, 16
 mesilato de tirilazad, 44
 metildopa, 96
 metoprolol, 166
 mialgia, 100
 microalbuminuria, 96
 microaneurisma, 142
 microémbolo, 117, 133
 midazolam, 144, 157
 mielínólisis pontina, 166
 migraña, 175
 miopatía, 9
 mixoma auricular, 111, 174
 morfina, 144
 mortalidad cardiovascular, 10
 muerte
 cardiovascular, 7
 vascular, 78, 79, 82, 83, 84, 85,
 86

N

nadroparina, 210
 necrosis miocárdica, 166
 nefropatía, 7
 neosinefrina, 165
 neumonía, 27, 32, 159
 nosocomial, 35
 por aspiración, 24, 34
 neumonitis por aspiración, 35

neumotórax, 31, 34
 neuropatía, 7
 neutropenia, 83
 nicardipina, 26
 nicotina, 6
 nifedipino, 25
 nimodipina, 25, 41, 158, 163, 165,
 194, 195, 196
 nitrendipina, 95
 nitroprusiato de sodio, 26, 58
 norepinefrina, 195

O

obesidad, 3, 11, 12
 abdominal, 12
 obstrucción vascular, 43
 oclusión
 arterial
 cerebral, 40
 de los vasos sanguíneos
 extracraneales, 71
 intracraneales, 71
 aterotrombótica, 122
 de la carótida, 123
 carotídea, 127, 134
 de arterias
 cerebrales intracraneales, 122
 retinianas intracraneales, 122
 de la arteria basilar, 65
 embólica, 68
 vertebrobasilar intracraneal, 66
 osteoporosis, 16
 otitis media, 34
 óxido nítrico, 42, 45, 72, 73

P

paciente
 con afonía, 33

- con aneurisma ventricular cardiaco, 71
 - con arritmia, 71
 - con aterotrombosis, 87
 - con coagulopatía, 148
 - con coronariopatía, 100
 - con daño cerebral, 41
 - con diabetes mellitus, 9
 - con edema cerebral, 28
 - con enfermedad
 - arterial periférica, 87
 - cardiaca, 86
 - carotídea, 123, 136
 - cerebrovascular, 94, 101
 - coronaria, 12, 97, 100, 102
 - vascular cerebral, 93, 96
 - aguda, 23
 - con estenosis carotídea, 134
 - con falla
 - cardiaca, 116
 - renal, 213
 - con fibrilación auricular, 11
 - no valvular, 109
 - con hemiplejía, 115
 - con hemofilia, 148, 211
 - con hemorragia
 - cerebelosa, 150
 - subaracnoidea, 173, 194
 - con ictus, 102
 - con infarto
 - cerebral, 3, 24, 26, 28, 32, 39, 40, 50, 61, 83, 92
 - agudo, 41, 63
 - ateroscleroso, 110
 - cardioembólico, 115
 - mayor, 123
 - menor, 95
 - secundario a estenosis, 110
 - del tallo, 65
 - con insuficiencia cardiaca congestiva, 26
 - con isquemia cerebral, 24
 - transitoria, 92, 123
 - con obesidad abdominal, 12
 - con paro cardiaco, 41
 - con síndrome
 - coronario, 84
 - metabólico, 10
 - con trauma múltiple, 205
 - con valvulopatía, 71
 - diabético, 6, 7, 15, 102
 - hipertenso, 5
 - hipovolémico, 143
 - papaverina, 165
 - parálisis por presión, 32
 - pentobarbital, 31
 - pentoxifilina, 46
 - penumbra isquémica, 39
 - pérdida sanguínea, 202
 - perindopril, 7, 95
 - petequia, 203, 204
 - pioglitazona, 97
 - plasticidad cerebral, 40
 - policitemia severa, 80
 - poliglobulia, 6
 - propofol, 144, 157
 - prostaciclina, 72, 161
 - protamina, 147, 210
 - proteinuria, 6
 - prourocinasa, 62
 - ptosis palpebral, 176
 - púrpura, 83
 - inmunitaria, 212
 - trombocitopénica
 - autoinmunitaria, 203
 - trombótica, 83, 206
- R**
- rabdomiólisis, 9, 100, 213
 - ranitidina, 158
 - recurrencia isquémica, 103

reflujo, 33
 refractariedad plaquetaria, 206
 reoclusión arterial, 49
 resistencia
 a la Aspirina®, 80, 81
 a la insulina, 10, 97
 reteplasa, 64
 retinopan, 46
 retinopatía, 7
 diabética, 6
 revascularización coronaria, 27
 riesgo
 cardiovascular, 3, 4
 de aterotrombosis, 123
 de desnutrición, 32
 de embolismo, 108, 113, 115,
 117, 123
 de enfermedad vascular cerebral,
 92
 de hemorragia, 110
 de hipotensión arterial, 31
 de ictus, 16
 de infarto
 cerebral, 124, 127
 del miocardio, 86
 de trombosis venosa cerebral, 15
 de vasoespasmo, 160
 hemorrágico, 203, 204, 207
 vascular, 2, 114
 robo coronario, 86
 ruptura
 de aneurisma, 158, 160, 164, 175
 cerebral, 154, 173, 176

S

sangrado
 intracraneal, 142
 sintomático, 66
 subaracnoideo, 156

sepsis, 35, 205
 septicemia, 32
 serotonina, 41, 75
 pseudoaneurisma, 174
 simvastatina, 98
 síncope, 125
 síndrome
 antifosfolípidos, 16
 coronario, 84
 agudo, 123
 de apnea obstructiva del sueño,
 101
 de distrés respiratorio, 158
 de hiperperfusión, 165
 de Marfán, 174
 metabólico, 10, 12, 96
 síntoma isquémico cerebral, 121
 sinusitis, 35
Staphylococcus aureus, 35

T

tabaquismo, 4, 5, 6, 16, 76, 82, 91,
 102, 154, 174
 taquiarritmia supraventricular, 111
 taquicardia persistente, 35
 telemisartán, 96
 tenecteplasa, 64
 tiazolidinediona, 97
 ticlopidina, 81
 tocoferol, 13
 tramadol, 158
 transformación hemorrágica, 25, 26,
 53, 65, 110, 117
 transfusión plaquetaria, 206
 trastorno
 de conducción, 26
 de deglución, 32
 de la respiración durante el
 sueño, 101
 electrolítico, 162

hemostático, 210
metabólico, 13
respiratorio, 102
trauma
 cervical, 176
 craneal, 176
traumatismo
 craneal, 176
 craneoencefálico, 52
trombo, 50, 71, 72, 111, 115
 arterial, 71
 formación de, 72
 intracardiaco, 71
 intracavitario, 111
 valvular, 71
 ventricular izquierdo, 116
trombocitopatía, 204
trombocitopenia, 83, 203, 204
 crónica estable, 204
 inducida por heparina, 204, 206
 inmunitaria, 206
tromboembolia pulmonar, 32
tromboembolismo, 35, 108
trombofilia, 16
tromboflebitis, 36, 159
trombólisis
 cerebral, 49
 coronaria, 149
 intraarterial, 61, 63, 65
 intravenosa, 50, 53, 55, 63, 149
trombosis, 107, 212
 arterial cerebral, 72
 de la arteria basilar, 109, 110
 en el sistema nervioso central, 71
 en evolución, 109
 inducida por electricidad, 188
 recurrente, 80
 ureteral, 214
 venosa, 32
 profunda, 32
tumor cardiaco, 174

turbulencia vascular, 75

U

úlceras
 de decúbito, 32
 de presión, 32
urea, 30
urocinasa
 intraarterial, 63
 intravenosa, 63

V

vancomicina, 31
vasoespasma
 angiográfico, 194
 cerebral, 41, 159, 160, 178, 180,
 194
 sintomático, 194
vasopresina, 75
virus, 75
vitamina
 B¹², 13
 B⁶, 13
 D, 13
 E, 13
 K, 147, 207, 209, 210

W

warfarina, 108, 109, 110, 112, 114,
116, 147

X

xantocromía, 157
xilocaína, 30
ximelagatrán, 108

