

INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBOTICO

Por RAQUEL ALDAVE, LUIS DEZA,
JOSÉ VERA

RESUMEN

Se presenta una revisión bibliográfica sobre los diferentes aspectos, clínicos y terapéuticos, de la isquemia cerebral secundaria a aterotrombosis. En la discusión hemos incluido el resultado de nuestros estudios sobre el tema, contrastándolos con los de otros autores.

PALABRAS-CLAVE: Aterosclerosis. Infarto cerebral.

KEY WORDS : Atherosclerosis. Brain infarction.

SUMMARY

A bibliographical review is presented on the different aspects, clinical and therapeutic, from the secondary brain ischemic to atherotrombosis. In the discussion we have included the result of our studies on the topic, contrasting then with those of other authors.

I. DEFINICION DE TERMINOS

El término Enfermedad Vasular Cerebral (EVC) o ictus, designa cualquier anomalía del encéfalo resultante de un proceso patológico de los vasos sanguíneos, es decir, oclusión de la luz por trombos o émbolos, rotura

del vaso y lesión o trastorno de la permeabilidad de la pared vascular³.

El proceso patológico se puede considerar no sólo en sus aspectos más francos, como trombosis, embolia o rotura de un vaso, sino también en cuanto al trastorno primario, esto es, aterosclerosis, cambios arterioescle-

* Servicio de Neurología. HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA. *EsSalud*

róticos hipertensivos, arteritis, etc. Se atribuye la misma importancia a los cambios parenquimatosos secundarios que ocurren en el encéfalo. Estos son de dos tipos: isquemia con infarto o sin él y hemorragia³.

En relación al ictus isquémico, éste se caracteriza por el inicio súbito de síntomas neurológicos causados por isquemia cerebral. Convencionalmente, si los síntomas duran menos de 24 horas se define como ataque isquémico transitorio (AIT), en tanto que si la duración es superior a las 24 horas, se diagnostica como infarto, que según la patología de la lesión subyacente puede ser aterotrombótico, lacunar, cardioembólico, otras causa indeterminada⁵, siendo el aterotrombótico el más frecuente en varias series^{21, 90, 95}.

El infarto cerebral aterotrombótico, es aquel cuya causa es la estenosis u oclusión, de origen ateromatoso, de una arteria intra o extracraneal. En esta definición se incluyen también los que están en relación con arterias perforantes (lenticuloestriadas y talámicas) de calibre superior a 200 micras^{84, 90}.

Dentro de los infartos cerebrales aterotrombóticos deben de incluirse no solamente los secundarios a trombosis de la luz arterial por crecimiento progresivo de la placa o por superposición de un trombo mural, sino también los causados por tromboembolismo desde lesiones ateromatosas de arterias, generalmente extracraneales (embolismo arterio-arterial) y aquellos otros en relación con caída del flujo en territorios

más distales de la arteria afectada, en situaciones hemodinámicas sistémicas desfavorables (infartos de territorios frontera)^{90,111}.

II. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

La complicación trombótica de la aterosclerosis cerebral es el infarto cerebral, que constituye la tercera causa de muerte en países desarrollados y provoca elevadas tasas de minusvalía y morbilidad asociada¹¹.

El ictus isquémico supone entre 80-85% del total de ictus. Deza y col.³², en un estudio con 1517 pacientes con ECV, encontraron que el 76% correspondió a infarto cerebral y de éste el 69.9% a ictus aterotrombótico.

Servicio de Neurología, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSALUD, Lima-Perú

La incidencia aumenta con la edad, y es mayor en varones que mujeres^{88,90,96}. Utilizando los datos comunicados en distintos países con estudios comparables, la incidencia de infarto cerebral aterotrombótico entre los 45 y 84 años oscila entre 183 y 349 por 100,000 habitantes⁹⁵. El riesgo de recurrencia es más alta inmediatamente después del ictus, de forma que, cerca de un 30% ocurren en los primeros 30 días. En el Northern Manhattan Stroke Study, la tasa de recurrencia para el infarto aterotrombótico fue de 25% a los 5 años⁸⁶.

El 80% de los sobrevivientes de un ictus, lo son de un infarto (ya que su incidencia es mayor que la del ictus hemorrágico, y además su mortalidad es menor). En total la tasa de prevalencia del infarto cerebral oscila entre 400 y 700 por 100,000 habitantes⁶⁸.

FACTORES DE RIESGO

Se considera factor de riesgo aterotrombótico a la condición que aumenta la probabilidad de que en el futuro se desarrolle una enfermedad de este tipo en los individuos que lo presentan.

Existen dos tipos de factores de riesgo. Los no modificables y los modificables

Un factor no modificable es aquel cuyo poder predictivo persiste después de haber sido ajustado para la existencia de otros factores de riesgo a los que se asocia.

Son factores de riesgo modificables aquellos que una determinada terapéutica puede corregir o disminuir en su intensidad.

A) FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

1. Edad. En el infarto cerebral, la edad es el factor de riesgo más importante, con un incremento de un 10% de la tasa de incidencia por cada año de edad, lo que da una idea de la magnitud del problema en poblaciones envejecidas, asimismo, la mortalidad por ictus también se incrementa con la edad^{76,90}.

El Northern Manhattan Stroke Study⁸⁸ reportó que la edad promedio de ictus isquémico era de 80 años (± 9.3); sin embargo, Tanizaki y col.⁹⁶ en el Hisayami Study de 298 pacientes, encontraron que la edad promedio es de 56 años para varones y 57 años para mujeres. Por otro lado, Deza y col.³² reportaron, 65 años como edad promedio en la ocurrencia de un infarto aterotrombótico.

2. Raza. En la década del 70 los clínicos empezaron a enfocar su atención en las diferencias raciales en relación a la distribución de aterosclerosis en los vasos cerebrales⁵⁴, se propuso que la enfermedad intracraneal podría jugar un rol significativo en ictus isquémico, particularmente en afroamericanos.

En 1984, Gorelick y col.⁴³ reportaron los resultados de un estudio retrospectivo de 79 pacientes con ictus isquémico agudo (63% negros y 37% blancos), quienes fueron sometidos a angiografía. Este estudio demostró que los grados más severos de estenosis de la porción extracraneal de la carótida interna ocurre en blancos y la estenosis más severa de la circulación anterior intracraneal se da en negros. Un estudio similar sobre circulación posterior evidenció una prevalencia más alta de enfermedad del sistema vertebrobasilar en negros, comparados con blancos⁴⁴.

Los resultados de estudios más recientes de la frecuencia de enfermedad intracraneal han diferido en gran ma-

nera de los estudios iniciales, al mostrar que no hay diferencia en el porcentaje de enfermedad intracraneal entre blancos y negros, tampoco diferencias en la enfermedad extracraneal entre los 2 grupos¹⁰⁷.

El grupo de estudio del Northern Manhattan Stroke⁸⁷ mostró una proporción igual de enfermedad extracraneal entre 3 grupos raciales que incluían negros (8%), blancos (9%) e hispanos (11%). La enfermedad oclusiva intracraneal fue más frecuente en negros (6%) e hispanos (11%) comparado con blancos (1%) $p = 0.014$.

3. *Herencia.* Factores de riesgo de EVC bien establecidos son la edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, tabaquismo y alteraciones de la coagulación. Actualmente sabemos que el desarrollo de muchos de estos factores está genéticamente regulado⁶. Debe señalarse que la EVC probablemente es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales. Graffagnino y col⁴⁶, reportaron que la herencia tiene una influencia sobre el riesgo de infarto cerebral que aún está pendiente de clarificar. Los estudios de concordancia en gemelos observaron que este es mayor en los monocigotos y la historia familiar de ictus supone un aumento del riesgo, aunque esta puede representar solo un marcador de la existencia de otros factores de riesgo con una importante influencia genética, como la hipertensión o diabetes.

Aunque la herencia juega un relevante papel en el desarrollo de ciertos factores de riesgo de EVC, es oportuno recordar el comentario final de Kieley y col⁶². "Como los episodios de ataques isquémicos transitorios y los infartos se desarrollan entre algunos gemelos, sería de gran valor reexaminar estas asociaciones. Es necesario mayor investigación para determinar la influencia ambiental y genética en la ocurrencia familiar de ictus y si la asociación entre historia familiar de ictus y el desarrollo de éste es causal".

B) FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

1. *Hipertensión Arterial.* Después de la edad, la hipertensión arterial, es el factor de riesgo más importante en la ocurrencia del ictus y tiene una relación directa^{96,108}. Es un factor de riesgo independiente y afecta un 20% de la población adulta⁹⁰. El estudio Framingham³⁸ que define a la hipertensión arterial definitiva como la presión sistólica³ 160 mm Hg. y la diastólica³ 95 mm Hg., encontró que el riesgo relativo de ictus entre los pacientes con hipertensión era de 3.1 para varones y de 2.9 para mujeres. Caplan²¹ ha propuesto una explicación acerca de las diferencias en la distribución de la enfermedad oclusiva en negros y blancos con hipertensión arterial. La hipertensión de gran volumen que ocurre en afroamericanos, predispone a enfermedad intracraneal, mientras que la hipertensión de alta resistencia, que ocurre en la mayoría de blancos pre-

dispone a la enfermedad extracraneal oclusiva.

En un estudio de metaanálisis⁶⁹, al evaluar los cambios de la presión diastólica, se encontró que la disminución de 7.5 mm Hg. Se asociaba con una disminución del 46% de riesgo de ictus. La hipertensión sistólica aislada, también supone un fuerte incremento del riesgo relativo⁷⁶, siendo 4 veces mayor para los que tienen cifras de presión sistólica entre 160 y 180 mm Hg. frente a los que mantienen cifras inferiores²⁸.

Algunos estudios han demostrado que la asociación entre ictus e hipertensión podría modificarse con la edad. El proyecto Rochester²⁸, encontró que el riesgo de infarto dada una historia de hipertensión arterial disminuía de 4 a la edad de 50 años a 1 a la edad de 90 años. En el estudio de Framingham¹⁰⁹, el riesgo atribuible a la hipertensión arterial disminuía con la edad, sugiriendo que la hipertensión podría tener un leve impacto en la ocurrencia de ictus en los grupos de edad más avanzada¹⁰⁴.

Grandes ensayos^{33,56,75} han demostrado que la terapia antihipertensiva, redujo la incidencia de ictus de 42 a 47% aproximadamente, por tal motivo la Sociedad Americana de Ictus⁴⁵, con el objeto de disminuir el riesgo de ictus propuso las siguientes recomendaciones:

- Los pacientes con hipertensión arterial deben controlarse la presión sanguínea regularmente.

- Los médicos deberían de tomar la presión arterial a sus pacientes en cada visita.

- Los pacientes deben recibir tratamiento antihipertensivo en forma regular y estricta.

2. *Diabetes Mellitus*. Tanto la diabetes tipo I como la II son factores de riesgo independiente de aterosclerosis cerebral y el riesgo relativo de ictus isquémico es 2 a 3 veces más alto respecto a los no diabéticos^{32,37,76}. En el proyecto Rochester²⁸, la diabetes fue un factor de riesgo significativo en varones, pero no en mujeres; sin embargo, en mujeres de edad avanzada la diabetes sí tuvo un rol importante. El Northern Manhattan Study² demostró que la prevalencia de diabetes fue de 22 y 20% entre ancianos negros e hispanos respectivamente, y el riesgo de ictus fue de 13 y 20%. En el estudio de Honolulu¹⁹ los hawaianos descendientes de japoneses con diabetes tuvieron el doble de riesgo de infarto aterotrombótico comparado con aquellos sin diabetes, independiente de otros factores. En el estudio Framingham¹⁰⁹ la incidencia de infarto aterotrombótico fue más alta entre los pacientes diabéticos, varones y mujeres de todas las edades, aunque hay que destacar que, con frecuencia la diabetes se asocia a otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y sedentarismo^{60,101}.

3. *Dislipidemias.* Las dislipidemias, incluyendo elevaciones de colesterol total, de colesterol de baja densidad (LDL), triglicéridos y disminución del colesterol de alta densidad (HDL), desempeñan un rol patogénico en la enfermedad coronaria y cerebrovascular^{14,89}.

Un estudio japonés, basado en los hallazgos necrópsicos de 750 pacientes varones de 30 o más años, correlacionó el tipo de ictus con tasas de colesterol ajustadas por edades⁶⁴. Tasas elevadas (>200 mg/dl) se asoció con aterosclerosis de las arterias cerebrales. En el Oxfordshire Community Study⁸² se encontró una relación inversa de las concentraciones de HDL y la ocurrencia de ataque isquémico transitorio e infarto cerebral, el riesgo de ictus fue 3 veces más bajo en pacientes con niveles altos de HDL que en aquellos con niveles disminuidos de LDL.

En el Northern Manhattan Stroke Study⁶¹, se evidenció el efecto protector del HDL entre aquellos con ictus aterosclerótico. Sin embargo, otros estudios no han encontrado una asociación entre el colesterol sérico y el infarto cerebral^{8,13}.

Usando la técnica de ultrasonografía, se ha establecido una asociación entre el ateroma carotídeo e hipercolesterolemia, varios estudios^{31,41,52} han demostrado que el colesterol total o el LDL tienen una relación directa, mientras que el HDL una relación in-

versa con la aterosclerosis carotídea extracraneal y el espesor de la placa a nivel de la intima.

Los ensayos clínicos, que usan el ultrasonido han sido diseñados para determinar si el control de LDL retrasa el progreso de la aterosclerosis carotídea: se ha documentado²⁶ una discreta reducción de la placa ateromatosa a nivel de la carótida con una disminución agresiva de los lípidos, esta reducción del tamaño de la placa se produce a los 2 ó 3 años de tratamiento con inhibidores de la reductasa (HMG-CoA).

En tres estudios de metaanálisis^{16,20,53}, utilizando inhibidores de reductasa (HMG-CoA), observaron una reducción de riesgo del ictus del 62%, 30% y 60% respectivamente; gran parte de la reducción de ictus en estos estudios podría ser causado por alteraciones de las lipoproteínas; sin embargo, las estatinas también tienen acción no lipídica tales como mejorar la función endotelial, estabilizar la placa y propiedades antitrombóticas⁸⁵.

4. *Tabaquismo.* El tabaquismo es un factor de riesgo independiente de EVC isquémico en ambos sexos, también es un factor de riesgo de aterosclerosis cerebral¹. Según datos del estudio Framingham¹¹⁰, el número de años/paquete se correlaciona con el riesgo de ictus y con el grado de ateromatosis carotídea. Independientemente de otros factores, el riesgo relativo es de 1.6 en

varones y 1.9 en mujeres, también se correlaciona con el número de cigarros/día: es el doble en varones que fuman más de 40 cigarros/día, que en los consumidores de menos de 10 cigarros/día.

Un gran estudio epidemiológico²⁵, demostró que las mujeres que fumaban más de 25 cigarros/día tenían un riesgo relativo de 2.5 de desarrollar infarto aterotrombótico. También se ha demostrado que la exposición pasiva al humo de cigarro acelera la aterosclerosis⁵¹. Dejar de fumar disminuye el riesgo de ictus, a los 2 años se observa una disminución de la incidencia de ictus y a los 5 años el riesgo se iguala con el de los no fumadores.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos asociados al tabaquismo en relación al ictus todavía no están muy claros, se ha sugerido que actuaría acelerando el proceso aterosclerótico, incrementando la coagulabilidad, la adhesividad plaquetaria y en la elevación de la presión arterial³⁸.

III. FISIOPATOLOGÍA DE LA ATEROSCLEROSIS

Desde la teoría de Virchow a mediados del siglo XIX sobre "Inflamación de bajo grado" en respuesta a alguna forma de injuria como causa de aterosclerosis, ha permanecido latente la patogenia de este problema⁴².

En los años 50, Fisher y otros empezaron el estudio de la fisiopatología

de la enfermedad cerebrovascular oclusiva a través de estudios angiográficos y necropsias (42), en esa época se postulaba que la mayoría de infartos cerebrales se producía por estenosis u oclusión de la arteria cerebral media⁴². Eventualmente, observaron que las formas más severas de EVC oclusiva, se localizaba en la porción proximal extracraneal de la arteria carótida interna. Estos hallazgos fueron corroborados por el Harvard Stroke Registry⁷².

En los años 60 y 70, se empezó a prestar más atención en la distribución de la aterosclerosis en los vasos cerebrales y se llegó a determinar que tanto la arteria carótida interna así como la arteria cerebral media eran más proclives a desarrollar esta patología y guardaban cierta relación con el factor racial^{12,54}.

Aunque la incidencia de ictus se ha relacionado esencialmente con la existencia de estenosis carotídea hemodinámicamente significativa (>50%)^{39,78}. Varios estudios apoyan la asociación entre ictus y determinadas características de las placas de ateroma, con independencia del grado de estenosis⁵⁷. De acuerdo a los resultados del estudio ECST³⁹ el grado de estenosis fue moderado (50-75%) en la mayoría de pacientes con ictus de origen carotídeo, mientras que hasta el 30% de los pacientes con infarto masivo embólico carotídeo tenían una estenosis inferior al 50%. resulta evidente

que, si bien el grado de estenosis es un factor de riesgo importante y confirmado, no es despreciable el riesgo asociado a estenosis discretas y moderadas, en las que el factor determinante no depende de cambios hemodinámicos.

El primer fenómeno, en relación con los factores de riesgo vascular consiste en un engrosamiento de la íntima, apreciable fundamentalmente en el 1/3 distal de la carótida común o proximal de la carótida interna, cerebral media, vertebrales y tronco basilar⁸⁰. La lesión más precoz es la estría grasa compuesta de macrófagos, cargados de colesterol LDL que eleva la íntima difusamente y es reconocible ya en la infancia¹¹¹. En una segunda etapa aparece la placa fibrosa debida al crecimiento añadido de fibras musculares y conectivas, recubiertas de endotelio aún intacto, en este periodo aumenta el grosor de la íntima llevando a la clásica placa de ateroma (mayor de 2 mm de protrusión en la luz arterial)⁴⁰, en su evolución se complica con la hemorragia intraplaca, que puede abrirse a la luz arterial, al ulcerarse la superficie de la placa y provocar embolismos arterio-arteriales, independientemente del grado de estenosis. Estos mecanismos se repiten en el tiempo, la recidiva de las hemorragias lleva a fibrosis y calcificaciones, dando un patrón heterogéneo al alternar en una misma placa fenómenos hemorrágicos en diferentes estadios. El grado de estenosis aumenta progresivamente, los cambios hemodinámicos se suceden y favorecen la

producción de nuevas hemorragias intraplaca, la ruptura de su superficie y la ulceración de la misma, el resultado final el ictus¹⁴.

Existe un riesgo elevado de ictus asociado a placas heterogéneas, hemorragias intraplaca y ulceraciones. Las lesiones ateromatosas tienden a ser más heterogéneas e irregulares cuando la estenosis es más grave¹⁴, la prevalencia de placas heterogéneas es del 50% en estenosis superiores al 50% y del 11.5% en estenosis inferiores al 50%⁹³. La presencia de hemorragias intraplaca también es mayor en placas que ocasionan una estenosis superior al 70%, incrementando el riesgo de ictus de forma exponencial.

La progresión de la aterosclerosis carotídea se ha asociado con presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, tabaquismo, obesidad, edad, aunque algunos autores encuentran una estrecha relación entre tabaquismo y aterosclerosis carotídea¹⁰⁵, se considera que la hipertensión arterial, esencialmente diastólica, constituye el factor de riesgo más importante implicado en el desarrollo de la enfermedad ateromatosa carotídea, seguido por la diabetes y la hiperlipidemia³⁵. El mecanismo por el que actúa la hipertensión arterial en el desarrollo de la placa ateromatosa es la lesión del endotelio y la captación de LDL por los macrófagos subendoteliales.

La hemorragia intraplaca constituye probablemente la lesión evolutiva más relevante en la enfermedad ateromatosa carotídea, que llevará a la ruptura de la íntima, activando la cascada de coagulación, lo que lleva a la generación de trombina, que es un potente activador de las plaquetas, que cataliza la formación y polimerización de la fibrina, elemento esencial de la estabilización del trombo y le permite resistir a las fuerzas del flujo que tienden a su embolización. Estos conceptos básicos tienen una gran relevancia clínica en el contexto de la ateromatosis, donde la ruptura de la placa exponiendo los componentes de la pared que activan las plaquetas y el sistema de coagulación, y da lugar a la formación de trombos fijos y oclusivos ricos en plaquetas y fibrina, que se conoce como trombogénesis¹⁴.

Se ha señalado diferentes factores que favorecerían la ruptura de la placa, entre los que se encuentran los relativos a la composición de la misma. En una placa de atheroma podemos distinguir 2 estructuras bien diferenciadas: La cubierta fibrosa y el núcleo: la cubierta fibrosa está constituida esencialmente por una matriz rica en estrías grasas, en colágeno y pobre en colágeno sin estrías de colesterol, placas fibrolipídicas de alta celularidad (zonas hiperplásicas). El núcleo tiene abundante cantidad de cristales de colesterol. La cubierta fibrosa estabiliza la placa de atheroma y evita la trombogénesis. El núcleo ateromatoso es el sustrato más

trombogénico y por tanto las placas con un contenido ateromatoso grande, ricas en tromboplastina, suponen un mayor riesgo en la producción de un síndrome aterotrombótico tras la ruptura espontánea o mediada mecánicamente¹⁰⁰.

IV. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

A) CRITERIOS CLINICOS

El infarto cerebral aterotrombótico (ICA), se manifiesta clínicamente por un déficit focal agudo, en relación con el territorio vascular afectado. La gravedad de los signos y síntomas está en relación con el calibre de la arteria obstruida y por tanto con el tamaño del infarto así como con su territorio de distribución. De acuerdo al déficit que produce, es habitual que se comporte como un infarto cerebral establecido, dejando secuelas permanentes, pero puede hacerlo como un infarto cerebral reversible o un infarto menor, con escasas secuelas⁵⁴. Tiende a ocurrir durante el sueño, el paciente despierta paralizado, ya sea durante la noche o por la mañana. Al no percatarse que tiene dificultades puede levantarse y caer al suelo al tratar de dar el primer paso. Esta es la historia en aproximadamente 69% de los pacientes³.

El ICA, con frecuencia suele ocurrir después de horas, semanas o meses de la presentación de ataques isquémicos transitorios. Cuando no hay ataques isquémicos prodrómicos, es necesario

recurrir a otros criterios para establecer el diagnóstico de trombosis aterosclerótica³.

A menudo ocurre una sola crisis y la enfermedad completa evoluciona en unas cuantas horas. De mayor significado diagnóstico es el progreso escalonado o intermitente de los déficits neurológicos que se extiende durante varias horas o un día o más, en estos casos puede ocurrir una enfermedad vascular parcial en incluso mitigarse de manera temporal durante varias horas, después de lo cual ocurre progreso rápido hasta el cuadro vascular consumado. En ocasiones el déficit aparece en crisis, y se producen movimientos involuntarios de una mano o un brazo o amaurosis que dura 5 a 10 minutos. Todas estos modos de desarrollo indican trombosis cerebral, y su dispersión temporal refleja a la trombosis en evolución.

La trombosis arterial no suele acompañarse de cefalea, pero en algunos casos se produce, y no es tan intensa como en la hemorragia intracerebral. No está claro su mecanismo. Probablemente se relaciona con el propio proceso patológico dentro de la pared vascular, puesto que puede anticiparse a las otras manifestaciones del accidente vascular cerebral por días o incluso por semanas³.

A favor de una etiología atero-trombótica están la edad avanzada (mayor de 60 años), la presencia de 2 o más

factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia)^{28,32,33,35,38,69,90}, la existencia de enfermedad aterosclerótica en otra localización (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica fundamentalmente)^{28,33,69,90}.

B. PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS

En la Fase Aguda. La determinación de la naturaleza etiopatogénica del ictus durante la fase aguda permite iniciar el tratamiento más adecuado, prevenir de forma más eficaz las recurrencias y establecer con mayor exactitud su pronóstico (90)

1. *Tomografía Axial Computarizada de Cerebro (TAC).* Sin contraste, es la prueba complementaria con mayor valor diagnóstico en el ictus agudo. Una TAC correctamente realizada e interpretada en la primeras horas de evolución del ictus ofrece mucha información⁷¹. La exclusión de otras lesiones estructurales cerebrales que pudieran confundir un diagnóstico vascular y la demostración de la presencia o ausencia de hemorragia permiten establecer las oportunas estrategias diagnósticas e iniciar el tratamiento. En las primeras horas suele ser normal o mostrar signos precoces de infarto, borramiento de los ganglios basales, etc.³⁰. A pesar de ello un perfil clínico claro de ictus con una TAC normal confirma prácticamente el diagnóstico de infarto cerebral¹⁷. La hipodensidad propia de la lesión

isquémica suele comenzar a ser visible a partir de las 24 horas y está plenamente delimitada a partir de la primera semana. La repetición de la TAC no suele ser necesaria, incluso en pacientes con TAC inicial normal: Se precisa una nueva TAC en aquellos pacientes que se deterioran⁷¹.

2. *Resonancia Magnética de Cerebro (RM)*. Tiene la ventaja de mostrar la lesión isquémica más tempranamente (en las primeras 6 horas) y ser más resolutive en lesiones más pequeñas o localizadas en el territorio vertebro-basilar, pero puede plantear problemas de interpretación y en cualquier caso su disponibilidad en los servicios de urgencia es indudablemente menor que en el caso de la TAC^{54,90}. La técnica de RM por difusión capitaliza los cambios en la difusión de las moléculas de agua en el marco de la isquemia aguda. Moseley et al.⁷³ demostró inicialmente que el constante de difusión aparente (ADC) de las moléculas de agua cae aproximadamente en 30- 50% dentro de los 30 minutos del inicio de la isquemia focal. En estudios con humanos las áreas de ADC reducido casi inevitablemente progresan a infarto. La RM por difusión es extremadamente útil en distinguir cambios isquémicos crónicos de los agudos, los cuales aparecen similares en las imágenes de T2 y FLAIR. Otra técnica, es la RM por perfusión la cual es realizada usando bolos de inyección de un agente de contraste (Gd-DTPA) y la cual puede detectar cambios isquémicos tempranos

en el ictus agudo, correlacionar la presencia de oclusión de vasos grandes y predecir el resultado^{102, 103}.

3. *Ultrasonografía*.

- Doppler continuo en el estudio de arterias extracraneales

- Doppler pulsado, en las intracraneales y las técnicas de imagen en modo B (DUPLEX)

Es el procedimiento diagnóstico más rápido, no invasivo, económico y con alto grado de sensibilidad y especificidad en la detección de enfermedad oclusiva de las arterias cerebrales⁹¹. La angioresonancia realizada con la técnica adecuada y de manera conjunta con ultrasonografía, ha demostrado eficacia en el diagnóstico de lesiones estenosantes u oclusivas de las grandes arterias cerebrales extra e intracraneales(30). En pacientes con infarto aterotrombótico utilizando esta técnica se ha evidenciado que el 65% presentan estenosis mayor del 50%, y que de ellas, un 73% tiene la superficie ulcerada, un 22% lisa y la gravedad de las lesiones ateroscleróticas carotídeas esta asociada mayoritariamente a lesiones altamente ecogénicas con apariencia irregular y heterogénea³⁰.

En la Fase post-aguda del Ictus.

En una fase más tardía, el diagnóstico del tipo de ictus facilita el tratamiento de formas poco habituales, la identificación de los factores de riesgo y la adecuada prevención secundaria.

1. Angiografía cerebral. Es la prueba diagnóstica más sensible y específica, aunque dado su carácter invasor y el riesgo que conlleva, debe reservarse para aquellos pacientes candidatos a endarterectomía o angioplastia carotídea y en los pacientes jóvenes sin otra causa demostrada³⁰. Esta técnica deberá realizarse en pacientes previamente seleccionados con ultrasonografía duplex, que presenten historia de ataques isquémicos transitorios carotídeos o secuelas menores estables de infarto reciente.

En la sospecha de disección arterial y en los ataques isquémicos transitorios del territorio vértebro-basilar, que no van a ser seguidos de tratamiento

quirúrgico, la angioresonancia y el doppler transcraneal son las técnicas de exploración adecuadas⁶².

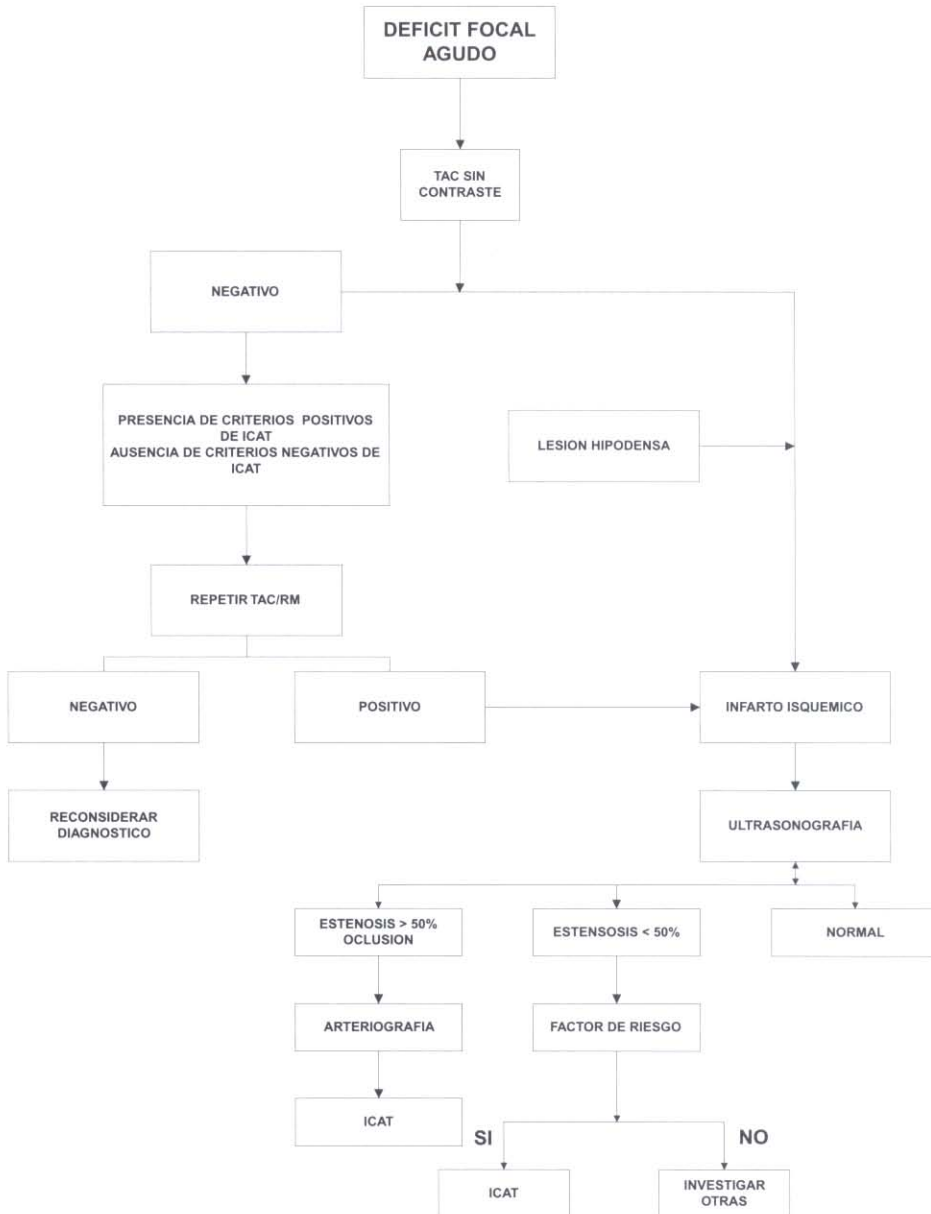
C. CRITERIOS NEGATIVOS

El principal criterio negativo es la presencia de una fuente potencial de émbolo de origen cardiaco o de otras etiologías alternativas diferente a la aterosclerosis como causa del infarto cerebral (migraña, disección, vasculitis, síndrome de hipercoagulabilidad, etc). La edad inferior a los 40 años, la ausencia de factores de riesgo de enfermedad arteriosclerótica a otros niveles, y la normalidad de la ultrasonografía o la angioresonancia son otros criterios negativos³⁰.

CUADRO 1

POSITIVOS	NEGATIVOS
Edad mayor de 60 años.	Edad menor de 40 años.
Presencia de AIT previos en el mismo territorio vascular.	Presencia de fuente cardiaca de émbolos.
Curso progresivo o escalonado.	Presencia de otro mecanismo alternativo para el infarto cerebral aterotrombótico.
Aparición durante el sueño o en situaciones de hipotensión arterial.	No evidencia de enfermedad arteriosclerótica en otra localización.
Existencia de 2 o más factores de riesgo vascular.	No estenosis / oclusión (angiografía / ultrasonografía / angioresonancia) de la arteria sintomática.
Presencia de soplos cervicales, ausencia o asimetría de pulsos en miembros.	
Evidencia de enfermedad arteriosclerótica en otra localización.	
Presencia de TAC/RM de infartos en territorio frontera.	
Estenosis/oclusion (angiografía/ ultrasonografía) de arteria sintomática.	

ALGORITMO DIAGNOSTICO DEL INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBOTICO



Modificado de: Protocolos Diagnóstico-Terapeúticos en Patología Cerebrovascular. Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares S.E.N.³⁰

V. TRATAMIENTO DEL INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBÓTICO

A) TRATAMIENTO EN LA FASE AGUDA

1. Tratamiento Específico. Existe el acuerdo general de que el ictus agudo es una emergencia y que debe ser atendido inmediatamente en un hospital especializado. El tratamiento urgente del infarto cerebral debe de organizarse en una unidad de ictus de cuidados intermedios dotada de un equipo de médicos y enfermeras especializadas en su manejo⁴. El metaanálisis de los estudios aleatorios ha demostrado una reducción significativa del 15% en la mortalidad y del 25% en la morbilidad o necesidad de cuidados institucionalizados, cuando los pacientes son admitidos en estas unidades⁹⁴.

La atención por un neurólogo experto, dentro de las 6 primeras horas del inicio de los síntomas, mejora la capacidad funcional y disminuye el periodo de hospitalización²⁷.

INFARTO CEREBRAL ESTABLECIDO

A) AGENTES TROMBOLÍTICOS

Estreptokinasa. La administración intravenosa a dosis de 1.5 MU, incrementa significativamente la mortalidad (OR = 1.4-1.9) y el riesgo de hemorragia cerebral (OR = 4.9-10.5), y no mejora el grado de independencia tras el infarto, por tal motivo el uso de

estreptokinasa ha sido abandonado como terapia en ictus isquémico agudo^{34,98}.

Activador del Plasminógeno Tisular (rt-PA). El estudio NINDS⁹⁷ ha demostrado que la trombólisis IV con rt-PA, mejora el pronóstico, cuando se administrar a dosis de 0.9 mg/Kg en las primeras 3 horas del inicio de los síntomas en pacientes cuidadosamente seleccionados. La administración de rt-PA evita la mortalidad o la dependencia a los 3 meses en 130 de cada 1000 pacientes tratados, aunque 58 de cada 1000 tratados sufren una transformación hemorrágica sintomática del infarto cerebral o hemorragia intraparenquimal. En el estudio ECASS⁴⁸, los pacientes fueron tratados hasta 6 horas después del inicio del ictus con una dosis de 1.1 mg/kg de rt-PA, la mejoría no fue significativa. El análisis combinado de los estudios NINDS y ECASS reduce el riesgo de mortalidad y dependencia combinados a los 3 meses (OR = 0.64; IC 95% = 0.50-0.81).

La Academia Americana de Neurología, en asociación con la Academia de Cardiología⁸³, han puesto en práctica una guía para el uso de rt-PA en ictus isquémico agudo. En este protocolo se recomienda tratar a los pacientes con ictus isquémico en las primeras 3 horas del inicio⁶⁶, con rt-PA a la dosis de 0.9 mg/kg (dosis máxima 90 mg), 10% de la dosis administrada en bolo seguido por una infusión de 1 hora.

CUADRO 2

Criterios de elegibilidad para el tratamiento de Ictus Isquémico con rt-PA endovenoso

Criterios de Inclusión

- Edad³ 18 años.
- Diagnóstico clínico de ictus isquémico con sintomatología clara e inicio dentro de las 3 horas.
- Tomografía sin contraste sin evidencia de hemorragia.

Criterios de Exclusión

- Historia médica:
 - Hemorragia intracraneal previa
 - Historia de neoplasia intracraneal, aneurisma o MAV.
 - Ictus o trauma craneano en los 3 meses previos.
 - Cirugía mayor o biopsia de órgano parenquimal en los 14 días previos.
 - Sangrado gastrointestinal o urinario en los 21 días previos.
 - Infarto del miocardio reciente.
 - Convulsión al inicio del ictus.
 - Historia conocida de anomalías de la hemostasis hereditarias o adquiridas.
 - Uso corriente de anticoagulantes orales con tiempo de protrombina > 15 segundos.
 - Uso de heparina en las 48 horas previas con tiempo parcial de tromboplastina prolongado.
 - Examen Clínico:
 - Signos neurológicos que están mejorando rápidamente.
 - Déficits neurológicos aislados leves, tales como ataxia, disartria o pérdida sensitiva sola.
 - Presión sistólica > 185 mm Hg o presión diastólica > 110 mm Hg o uso agresivo de terapia para controlar la presión sanguínea.
 - Hallazgos Tomográficos o de Laboratorio:
 - Evidencia en la TAC de hipodensidad mayor o reforzamiento de surcos (>1/3 del territorio de la ACM).
 - Recuento de plaquetas < 100,000/mm³.
 - Glucosa sanguínea < 50 mg/dl o > 400 mg/dl.
-

CUADRO 3

Protocolo para la Administración de rt-PA

1. Asegurarse que el “Protocolo de Emergencia para Ictus agudo” se ha iniciado
2. Reconfirmar la fecha exacta y la hora del inicio del ictus (o el tiempo en que el paciente parecía normal).
3. Complete la evaluación inicial breve. Determine si el paciente tiene:
 - Sospecha de ictus isquémico.
 - Tiempo suficiente para el tratamiento dentro de los 180 minutos desde el inicio.

Si la respuesta es Si para ambos, proceda con la evaluación rt-PA potencial en ictus.

1. Disponga una TAC cerebral STAT, notifique a los técnicos de tomografía que el estudio es para posible terapia trombolítica (para asegurarse prioridad en el horario)
2. Notifique al staff de radiólogos de la posibilidad de terapia trombolítica y la necesidad de interpretación de TAC de emergencia.
3. Complete la historia y el examen físico.
4. Complete la escala NIH para ictus.
5. Reconfirme que todos los criterios de inclusión han sido cumplidos y que ningún criterio de exclusión está presente.

Si todos los criterios de inclusión son “Si” y todos los criterios de exclusión “No”, proceda al tratamiento.

1. Obtenga consentimiento informado del paciente o la familia (si se requiere por la institución).
 2. Calcule la dosis total de rt-PA a razón de 0.9 mg/kg (no use dosis cardiacas).
 3. De 10% de la dosis total de rt-PA en 1 minuto como bolo EV.
 4. Inicie infusión EV del restante 90% de la dosis total a infundir en 1 hora.
 5. mantenga la presión sistólica < 185 mm Hg y la diastólica < 110 mm Hg .
 6. Coordine la admisión a UCI para el paciente post trombolisis.
 7. Considere la posibilidad de hemorragia intracerebral por cualquier aumento de la presión sanguínea, deterioro en el estado mental o función neurológica , o queja de cefalea severa, obtenga TAC cerebral repetida STAT si está indicado.
-

INFARTO CEREBRAL PROGRESIVO

A) TERAPIA ANTITROMBÓTICA

La terapia antitrombótica se usa para prevenir la trombosis progresiva o recurrente. Esta categoría incluye fundamentalmente heparina, aspirina y nuevos agentes antiplaquetarios. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de estos agentes anticoagulantes y antiplaquetarios en la prevención secundaria de ictus isquémico.

Heparina. No se ha demostrado la eficacia de la heparina en infarto cerebral. Sin embargo, varios autores, están de acuerdo sobre el uso de heparina en circunstancias específicas como ictus parcial³⁶, ictus progresivo^{50,70}, ictus cardioembólico³⁶ y síndromes vertebrobasilares³⁶. En este supuesto, debe administrarse heparina de bajo peso molecular que tiene mejores propiedades que la heparina no fraccionada, mejor afinidad por las proteínas del plasma, células endoteliales y plaquetas, una vida media más larga permitiendo una sola dosis diaria, la respuesta a la dosis es relativamente consistente, de tal forma que no se requiere un monitoreo permanente del tiempo parcial de tromboplastina. Fi-

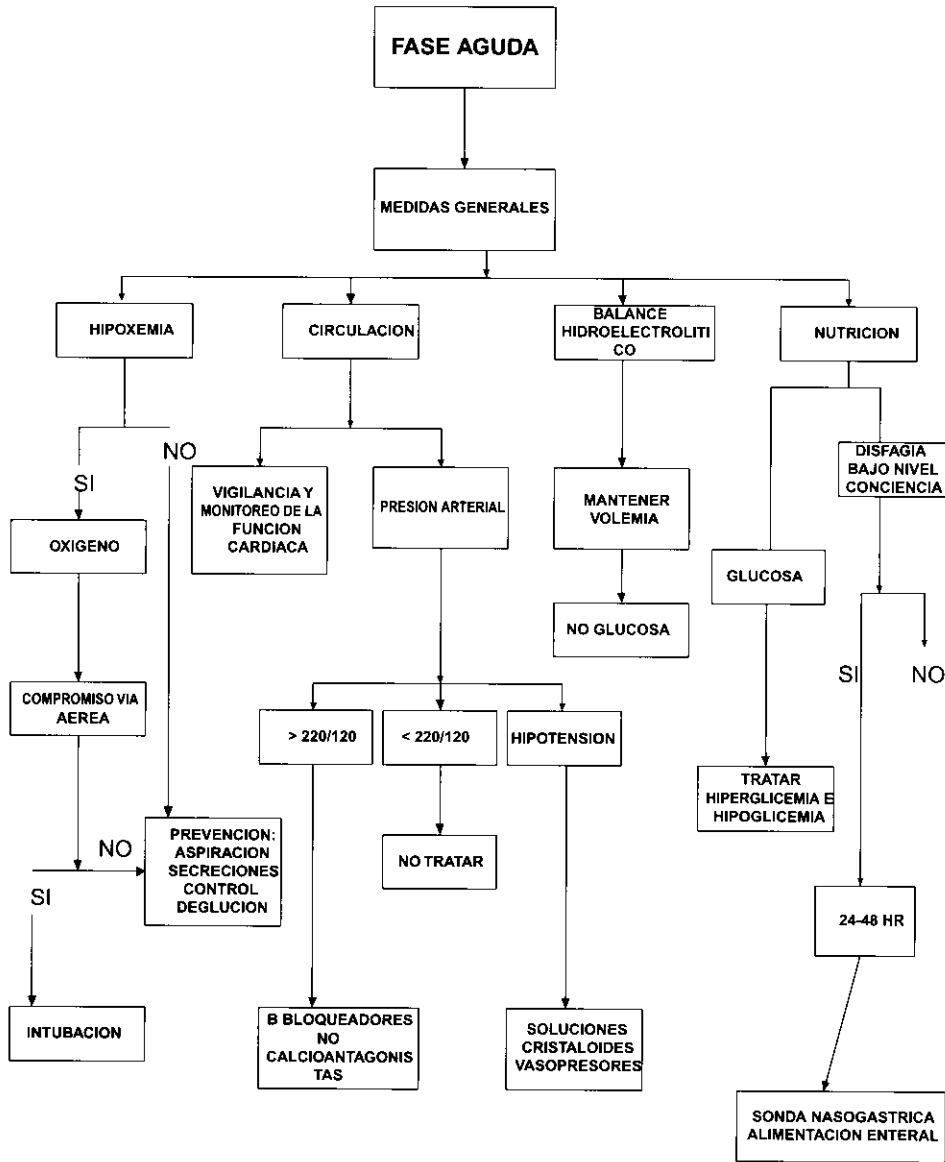
nalmente por su escasa interacción con las plaquetas, el peligro de sangrado es mínimo y no hay riesgo de trombocitopenia.

La administración de heparina se mantiene hasta la estabilización del déficit neurológico, luego se inicia anticoagulación oral durante 3 meses y posteriormente se continuará con antiagregantes plaquetarios.

Antiagregantes plaquetarios. El rol de la aspirina en el tratamiento del ictus agudo ha sido evaluado recientemente en 2 grandes estudios.

El estudio IST⁵⁸, concluyó que había una reducción estadísticamente significativa en el progreso del ictus, en los pacientes que recibieron aspirina 300 mg/día en la primeras 48 horas de inicio del ictus y por 14 días comparado con el grupo que recibió placebo (2.8 vs 3.9% $p < 0.001$). Asimismo, el estudio CAST²³, en el que los pacientes recibieron aspirina 160 mg/día dentro de las primeras 48 horas y por 4 semanas, concluyó que había una reducción del riesgo de recurrencia del 2%, estadísticamente significativo. Ambos ensayos señalan que la aspirina si es eficaz en el tratamiento del ictus agudo.

**ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL INFARTO CEREBRAL
ATEROTROMBÓTICO
TRATAMIENTO ESPECIFICO**



Modificado de: Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos en Patología Cerebrovascular. Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares S.E.N³⁰.

2. MEDIDAS GENERALES DE LA FASE AGUDA

· *Vía Respiratoria.* Es posible que los pacientes con disfunción secundaria a un ictus de tronco encefálico o hemisférico bilateral no puedan proteger su vía respiratoria, por el trastorno de conciencia y por el edema cerebral, con el consiguiente riesgo de aspiración⁵⁵. La neumonía por aspiración es más frecuente tras el accidente cerebrovascular y puede desencadenar distress respiratorio, así mismo, los EVC de tronco pueden causar patrones irregulares de respiración que genera insuficiencia respiratoria y secundariamente hipoxemia, que en última instancia puede obligar a la intubación¹⁰⁶ y eventualmente ventilación mecánica.

· *Monitorización de la presión arterial y Hemodinámica.* La hipertensión es el principal factor de riesgo del ictus isquémico^{46,96}, durante el cual es frecuente encontrar elevaciones bruscas de la presión arterial. Por tanto, suele recomendarse no tratar la hipertensión salvo que existan signos de urgencia hipertensiva, como una encefalopatía hipertensiva, hemorragia retiniana, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva o deterioro rápidamente progresivo de la función renal⁸¹.

Si en un paciente con ictus agudo se toma la decisión de reducir la presión arterial, los fármacos más adecuados son los de acción rápida, dosis fácil-

mente ajustable y respuesta previsible. Además se recomiendan los que no ejercen acciones directas en los vasos cerebrales, como los bloqueadores α y β adrenérgicos o los inhibidores de la ECA⁹⁹. Es importante recordar que los compuestos que dilatan los vasos cerebrales, aumentan la presión intracraneal⁹⁹.

La hipotensión arterial se debe tratar enérgicamente. El primer paso es la reposición de volumen sanguíneo, con líquidos isotónicos y mantener una PVC= 7-10 mm Hg, es preferible utilizar NaCl 0.9%, sin dextrosa, pues la hiperglicemia aumenta la mortalidad del ictus agudo¹⁸. Si persiste la hipotensión podrá administrarse vasopresores como la dopamina.

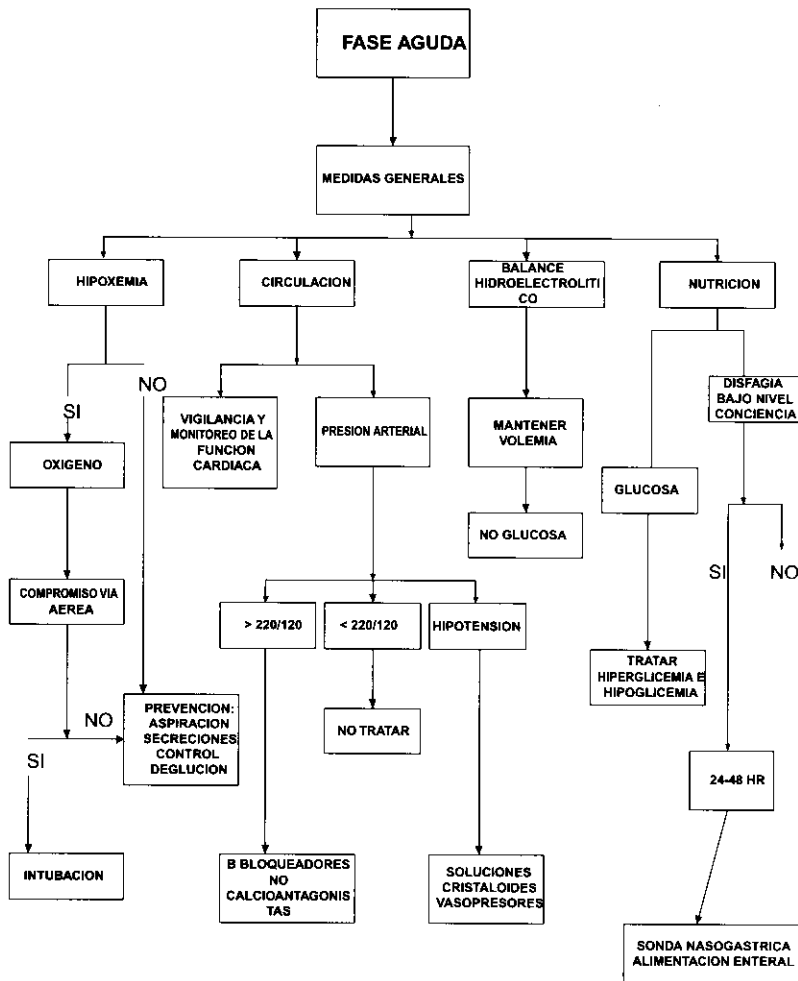
· *Nutrición.* La hiperglicemia en el periodo inmediatamente posterior al ictus, se asocia a un incremento de la mortalidad^{18, 29}, las observaciones clínicas realizadas en pacientes con EVC constatan una relación entre la hiperglicemia y el aumento del edema cerebral¹⁵. En la EVC está justificado tratar de manera enérgica a la hiperglicemia, hasta llevarla a la normalidad, sobre todo porque la combinación insulina y glucosa mejora el aporte del sustrato al tejido isquémico⁶⁵.

Las necesidades nutricionales de los enfermos con EVC son mayores²⁴, por lo que a menudo experimentan

malnutrición, particularmente a partir de la primera semana de hospitalización⁹. La alimentación debe de iniciarse lo antes posible, tras el episodio; si

el paciente tiene disfagia o trastorno de conciencia, debe intentarse sonda nasogástrica, si es necesario realizar una gastrostomía.

ALGORITMO TERAPEUTICO DEL INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBOTICO MEDIDAS GENERALES



Modificado de: Protocolos Diagnóstico-Terapeúticos en Patología Cerebrovascular. Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares S.E.N.³⁰

3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

NEUROLÓGICAS

a) Hipertensión Intracraneal. En los pacientes con grandes infartos, la presión intracraneal puede elevarse como consecuencia del edema, tanto de origen citotóxico como vasogénico, que alcanza su máxima intensidad a los 3 a 5 días del comienzo del ictus^{49,77}. En pacientes con presión intracraneal elevada, la maniobra más simple consiste en elevar la cabeza 15 a 30°, sobre la horizontal. El tratamiento farmacológico es la osmoterapia, con manitol al 20% 1gr/Kg/dosis. El manitol reduce de inmediato la presión intracerebral, lo que indica que una parte de este efecto depresor de la presión intracerebral se debe a una disminución de la viscosidad de la sangre, causante de vasoconstricción cerebral^{49,77}. Se ha demostrado que el manitol reduce en mayor medida el contenido de agua en el tejido cerebral infartado que en el hemisferio contralateral⁷⁹. También es un diurético de asa por lo que su administración continuada provocará eventualmente hipovolemia, y potencialmente hipotensión con hipoperfusión cerebral. Es importante destacar que los infartos cerebelosos que producen hipertensión intracraneal deben ser sometidos a tratamiento quirúrgico⁶⁷.

b) Crisis epilépticas: Las crisis epilépticas ocurren ocasionalmente en el periodo agudo del ictus aterotrom-

bótico^{32,111}, por lo que un tratamiento preventivo sistemático no está justificado. Si las crisis aparecen, conviene tratarlas con un medicamento administrable por vía parenteral (fenitoina). En algunos casos, especialmente ancianos diabéticos con infartos extensos de la arteria cerebral media se desarrollan estados de mal motor focal (epilepsia parcial continua), que puede coincidir con descargas pseudoperiódicas en el EEG y que son muy rebeldes a los tratamientos anticonvulsivantes, hasta el punto de que, probablemente la mayoría de ellos ceden espontáneamente al cabo de horas o días pero no por la medicación¹¹¹.

c) Transformación hemorrágica: El riesgo de hemorragia en el interior del infarto será mayor en los pacientes con oclusión de un tronco principal, con mala circulación colateral y una isquemia muy profunda. Se sospecha esta complicación cuando se produce deterioro clínico del paciente¹¹¹. En todo caso se precisa un control tomográfico para confirmar.

NO NEUROLÓGICAS

a) Complicaciones Infecciosas. En la EVC son frecuentes las complicaciones infecciosas, como la neumonía por aspiración o la de vías urinarias^{59,63}. Es importante prevenirlas por medio de aspiración frecuente de secreciones y evitando el uso de sondas vesicales permanentes. Si se ha producido el proceso infeccioso, este debe ser tratado en

forma enérgica; estos procesos podrían ayudar asimismo, a la recidiva del infarto, puesto que, la infección se asocia a un aumento del riesgo de trombosis⁴⁷.

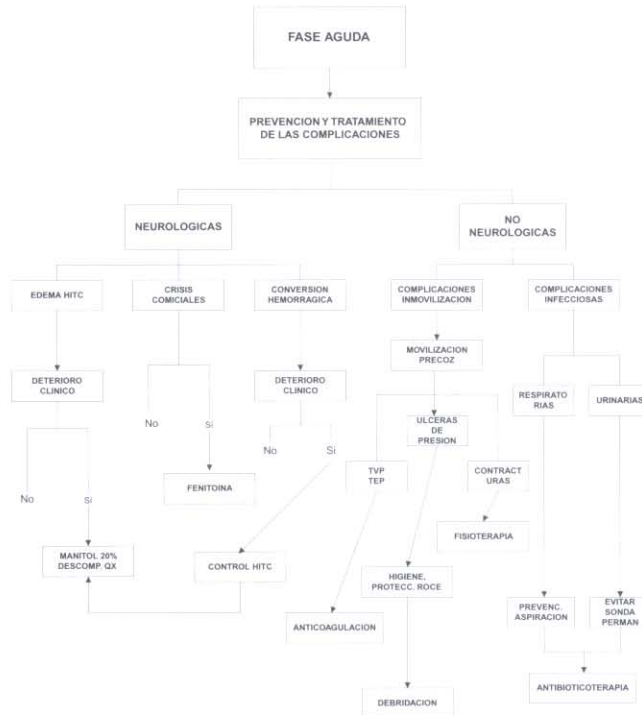
b) *Complicaciones por Inmovilización.* En la fase aguda del ictus al inmovilización del paciente puede producir las siguientes complicaciones:

- Trombosis venos periférica (TVP)
- Tromboembolismo pulmonar (TEP)
- Ulceras de presión.

- Contracturas- síndrome de hombro doloroso.

Frente a estas patologías, se recomienda, anticoagulación con heparina, como medida preventiva de TVP o TEP¹¹¹. En lo que respecta a la prevención de escaras, se recomienda medidas de higiene, nutrición, hidratación y protección de zonas de roce¹¹¹. Por otro lado, la fisioterapia y movilización precoz¹¹¹, ayudan en grado notable a la prevención de estas complicaciones.

ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBÓTICO PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES



Modificado de: Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos en Patología Cerebrovascular. Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares S.E.N.³⁰

B) PREVENCIÓN SECUNDARIA

1. ENDARTERECTOMÍA

Este procedimiento quirúrgico debe realizarse en pacientes que han sufrido infartos con secuelas mínimas en los 6 meses anteriores y que presentan estenosis sintomáticas mayor o igual a 70% de la carótida interna: reduce el riesgo absoluto de presentar un infarto cerebral a los 2 años en un 17%. Por otro lado los estudios Nascet y Esc⁷⁴ demostraron que el procedimiento no es eficaz en las estenosis inferiores al 30%. El beneficio de la endarterectomía en las estenosis entre el 30 y 69% aún es objeto de debate. Se acepta que el riesgo quirúrgico de morbimortalidad combinados del equipo quirúrgico debe ser inferior al 6%⁹⁰.

En casos seleccionados la angioplastia transluminal percutánea es una técnica alternativa a la endarterectomía, en las estenosis de carótida interna mayores del 70% (90). El beneficio de esta técnica no ha sido demostrado en amplios estudios controlados. La morbimortalidad no es superior a la de la endarterectomía¹¹¹.

2. ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Aspirina. Se sabe que el tromboxano, no solamente promueve la agregación plaquetaria, sino que es además un potente vasoconstrictor (90) La aspirina

ejerce su efecto inhibitor mediante el bloqueo de la formación de tromboxano por acetilación de la ciclooxigenasa. Numerosos estudios han demostrado la efectividad del bloqueo de la ciclooxigenasa en la inhibición de la trombosis^{10,92}.

Los efectos inmediatos de la aspirina sobre la agregación plaquetaria sugieren que este fármaco a dosis de 300 mg/día puede ser útil para prevenir la recurrencia del ictus⁷. El último informe del Antiplatelet Trialists Collaboration⁷, evidenció que la frecuencia de episodios vasculares cerebrales, relacionado al tiempo de seguimiento (entre 1 mes y 3 años) fue del 11.4% en los pacientes que recibieron aspirina y del 14.7% en los controles.

Tienopiridinas (Ticlopidina y clopidogrel). Actúan bloqueando la agregación inducida por ADP en la adhesividad plaquetaria y la atero-trombosis⁹⁰. La ticlopidina, es al menos, tan eficaz como la aspirina, y presenta menos complicaciones gastrointestinales, por lo que es utilizada en sustitución de la aspirina si esta última está contraindicada. En pacientes que han sufrido un infarto cerebral, la ticlopidina reduce el riesgo en un 30% en comparación con placebo, y añade una reducción del 12% al que se obtiene con aspirina.

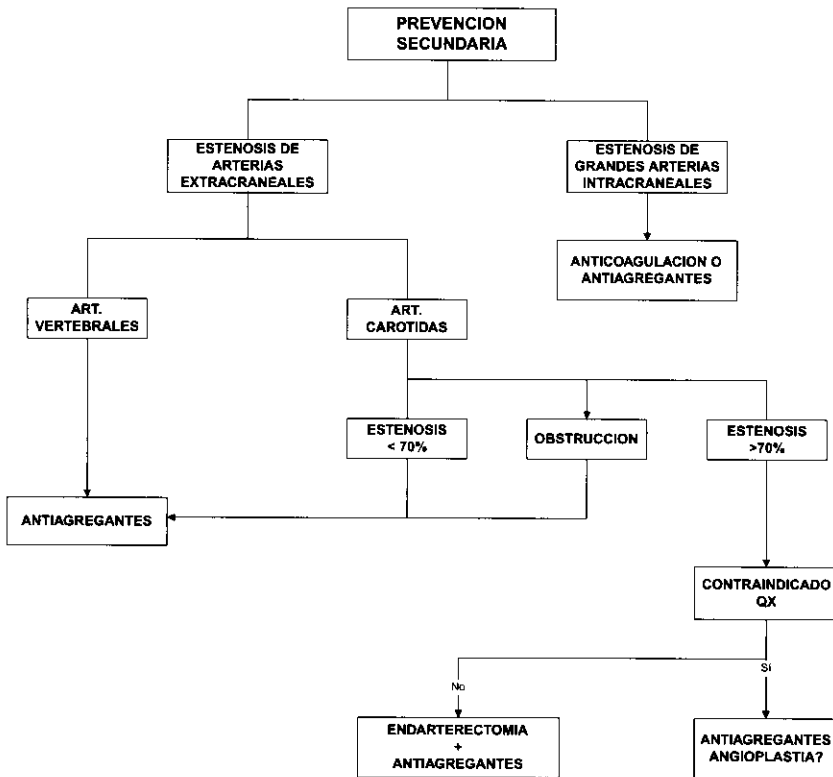
El estudio Caprie²², ha investigado los efectos del clopidogrel y de la aspirina

en el riesgo de recurrencia de eventos isquémicos y encontró que el clopidogrel a dosis de 75 mg/día, redujo significativamente el riesgo de episodios vasculares en 8.7% comparando con la aspirina a dosis de 325 mg/día.

Anticoagulantes. El beneficio de los anticoagulantes sobre los antiagregantes en la prevención de la enferme-

dad aterotrombótica no está aclarado. Por el momento se desconoce el efecto de los anticoagulantes orales en la prevención secundaria del infarto cerebral. No existen estudios controlados que apoyen el beneficio de uno u otro fármaco en los pacientes con estenosis de las arterias intracraneales, estenosis carotídea o placas ateromatosas de la aorta⁹⁰.

ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBÓTICO PREVENCIÓN SECUNDARIA



Modificado de: Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos en Patología Cerebrovascular. Grupo de Estudios de Enfermedades Cerebrovasculares S.E.N.³⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Abbot RD, Reed DM, Yaro K: Risk of stroke in male cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986; 315: 717.
2. Abel GA, Sacco RL, Lin IF, et al. Race ethnic variability in etiologic fraction for stroke risk factors: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1989; 29: 277.
3. Adams R, Victor M, Ropper A: Principios de Neurología. México. McGraw-Hill Interamericana Ed. pp 1999; 674.
4. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for the healthcare professional from a special writing group of the Stroke Council American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901-14.
5. Ad Hoc Comitee of Stroke (NINDS), Classification of Cerebrovascular Diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-76.
6. Alberts MJ. Genetics aspects of cerebrovascular disease. *Stroke* 1991; 22: 276-80.
7. Antiplatelet Trialist Collaboration. Collaborative overview of rdbomized trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
8. Atkins D, Pstay B, Koepsell T, et al. Cholesterol reduction and the risk for stroke in man: A meta-analysis of rdbomized controled trials. *Ann Intern Med* 1993; 119: 736-45.
9. Axelsson K, Asplund K, Norberg A, et al: Nutritional status in patients with acute stroke. *Acta Med Scand* 1988; 224: 217.
10. Badinon L, Badinon JJ, Fuster V. Pathogenesis of thrombosis. En: Fuster V, Verstraette M ed. *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Filadelfia W.B. Saunders. 1992; 6: 17-40.
11. Badinon L. Dinámica de la placa aterosclerótica y su control. *Rev Neurol* 1999; 29: 863.
12. Bauer RB, Sheehan S, Wechsler N, et al. Arteriographic study of sites, incidence and treatment of arteriosclerotic cerebrovascular lesions. *Neurology* 1962; 12: 698-711.
13. Benafente R, Yanok Hwang LT, et al. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in hawaiian japanese men. Implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814-20.
14. Berciano J. Aterosclerosis carotídea. De la genética a la prevención del ictus. *Rev Neurol* 1999; 29: 836-47.
15. Berger L, Hakim AM: The association of hiperglycemia with cerebral edema in stroke. *Stroke* 1986; 17: 865.
16. Blawn GJ, Logaay AM, Sonict AH, et al. Stroke, statins and cholestherol: A metaanalysis of rdbomized placebo controlled double blind trials with HMG-CoA reductasas inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946-50.
17. Brahme FJ: CT diagnosis of cerebrovascular disorders: A review. *Comput Tomogr* 1978; 2: 173-81.
18. Bruno A, Biller J, Adams HP, et al. Acute blood glucose level and autcome from ischemic stroke: Trials of ORC 10172 in acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999; 52: 280.
19. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951-57.
20. Byington RP, Jukema JW, Saloren JJ, et al. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation* 1995; 92: 2419-25.
21. Caplan LR. Cerebral ischemia and infarction in black: Clinical autopsy and angiographic studies. A guide to management and prevention. New York. Korger pp. 1999; 7-18.
22. CAPRIE Steering Committee: A

- randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
23. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group: CAST. Randomized, placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-49.
 24. Clifton GL, Robertson CS, Grossman RG, et al: The metabolic response to severe head injury. *J. Neurosurg* 1984; 60: 687.
 25. Colditz GA, Bonita R, Stampfer MJ, et al. Cigarette smoking and risk of stroke in middle-aged women. *N Engl J Med.* 1988; 318: 937-41.
 26. Crouse JB, Byington RP, Bond MA, et al. Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries. *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-59.
 27. Dávalos A, Castillo J, Martínez-Vila. For the Cerebrovascular Diseases Study Group of the Spanish Society of Neurology. *Stroke* 1995; 26: 2233-37.
 28. Davis PH, Dambrosio JM, Schoenberg BS, et al. Risk factors for ischemic stroke : A prospective study in Rochester , Minnesota. *Ann Neurol* 1987; 22: 319-27.
 29. De Falco FA, Sipe Visconti O, Fucci G , et al. Correlation between hyperglycemia and cerebral infarct size in patients with stroke. A clinical and X-ray computed tomography study in 104 patients . *Schweis Arch Neurol Psychiatr* 1993; 144: 233.
 30. De Leciñana AN, Egidio J, Gil Peralta A, et al. Infarto cerebral aterotrombótico. Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos en Patología Cerebrovascular: Grupo de Estudios de Enfermedad Cerebrovascular. S.E.N.
 31. Dempsey RJ, Diana LA, Moore LD. Thickness of carotid artery atherosclerotic plaque and ischemic risk. *Neurosurg* 1990; 27: 343-48.
 32. Deza L, Aldave R, Barrera J. Características clínicas de los subtipos de enfermedad vascular cerebral isquémica. *Rev Neur Psiq* 2000; 63: 19-36.
 33. Dohlof B, Lindholm LH, Harisson L, et al. Morbidity and mortality in the swedish trial world patients with hypertension. *Lancet* 1991; 338:1281-85.
 34. Donnan GA, Davis SM, Chambers BR, et al. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA* 1996; 276: 961-66.
 35. Ducker A, Drener HC, Wilhelm H. Influence of vascular risk factors for atherosclerotic carotid artery plaque progression. *Stroke* 1995; 26: 2016-22.
 36. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke: A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 825-28.
 37. Dyken M, Stroke risk factors. En: Norris JW, Hachinski. VC, eds. *Prevention of stroke.* New York. Springer-Verlag 1991; pp. 83-102.
 38. Elkind MS, Sacco RL. Stroke risk factors and stroke prevention. *Neurol* 1998; 18: 429-39.
 39. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. Randomized trial of endarterectomy symptomatic carotid stenosis: Final Results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
 40. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
 41. Fine-Edelstein JS, Wolft PA, O'Larry DH, et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis. The Framingham Study. *Neurology* 1994; 44: 1046-50.
 42. Fisher M, Pitchard JE, Mahewsw H. Atherosclerosis of the carotid arteries. *Circulation* 1952; 6: 457.
 43. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, et al. Racial differences in the distribution of anterior circulation occlusive disease. *Neurology* 1984; 34: 54-59.
 44. Gorelick PB, Caplan LR, Hier DB, et al. Racial differences in the distribution of posterior circulation occlusive disease. *Stroke* 1985; 16: 785-90.
 45. Gorelick PB, sacco RL, Smith DB, et al. Presentation of a first stroke. A review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 281: 1112-20.

46. Graffagmino C, Gasecki AP, Doig GS, et al. The importance of family history in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995; 25: 1599-1604.
47. Graw AJ, Buggle F, Heindl S, et al. Recent infarction as a risk factor for cerebrovascular ischemia. *Stroke* 1995; 26: 373.
48. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017-25.
49. Hacke W, Schwahs, Horn M, et al. Malignant middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53: 309.
50. Haley EC, Kassell NF, Torner JC: failure of heparine to prevent progression in progressive ischemic infarction. *Stroke* 1988; 19: 10-14.
51. Hawack G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. The atherosclerosis risk in communities study: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis. *JAMA* 1998; 279: 119-24.
52. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, et al. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in population. Association with cardiovascular risk factors in the AIRC Study. *Am J Epidemiology* 1991; 134: 250-56.
53. Herbert PR, Gaziano JM, Chanks, et al. Cholesterol lowering with statin drugs risk of stroke and total mortality. *JAMA* 1997; 278: 313-21.
54. Heyman A, Fields WS, Keating DR. Joint Study of Extracranial Arterial Occlusion. Racial differences in hospitalized patients with ischemic stroke. *JAMA* 1972; 222: 285-89.
55. Horner J, Buoyer FG, Alberts MS, et al. Dysphagia following brainstem stroke: Clinical correlates and outcome. *Arch Neurol* 1991; 48: 1170.
56. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: five years findings of Hypertension Detection and Follow-up Program III: reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. *JAMA* 1982; 247: 633-38.
57. Imparato AM, Riles JS, Gorstein F. The carotid bifurcation plaque pathologic findings associated with cerebral ischemia. *Stroke*; 10: 238-45. 1979.
58. 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: 1569-81.
59. Kalva L, Yu G, Wilson K, et al. Medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke* 1995; 26: 990.
60. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PV, et al. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 12: 672-76.
61. Kargman DE, Tuck C, Berglun LE, et al. Elevated high density lipoprotein levels are more important in atherosclerotic ischemia stroke subtypes. The Northern Manhattan Stroke Study. *Ann Neurol* 1998; 44: 442-43.
62. Kiely DK, Wolf PA, Wipples A, et al. Familial aggregations of stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1993; 24: 1366-71.
63. Kidd D, Lawson J, Nesbitt R, et al. The natural history and clinical consequences of aspiration in acute stroke. *Q J Med* 1995; 88: 409.
64. Konishi M, Iso H, Konachi Y, et al. Association of serum total Cholesterol, different types of stroke and stenosis distribution of cerebral arteries: The Akita Pathological Study. *Stroke* 1993; 24: 954-64.
65. Lazar HL. Enhanced presentation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium solutions. *AM J Cardiol* 1997; 80: 904.
66. Marler JR, Telley B, Lu M, et al. Earlier treatment associated with better outcome in the NINDS TPA stroke study. *Stroke* 1999; 30: 244 (abstr).

67. Mathew P, Teasdale G, Bannan A, et al. Neurosurgical management of cerebellar haematoma and infarct. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995; 59: 287.
68. Matsumoto N, Whisnant JP, Kurland LT, et al. Natural history of stroke in Rochester, Minnesota. An extension of previous study 1955 through 1969. *Stroke* 1973; 4: 20-29.
69. McMahon S, Peto R, Cuttler J, et al. Blood pressure stroke and coronary heart disease. Part 1. prolonged differences in blood pressure. *Lancet* 1990; 335: 756-774.
70. Miller VT, Hart RG. Heparin anticoagulation in acute brain ischemic. *Stroke* 1988; 19: 403-06.
71. Mohr JP, Biller J, Hilal SK, et al. Magnetic resonance versus computed tomographic imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26: 807-12.
72. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al. The Harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754-62.
73. Moseley M, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison of diffusion and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14: 330-346.
74. Moore WB, Barentt HJ, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from an ad hoc committee. *Am Heart Association. Circulation* 1995; 91: 566-579.
75. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults. Principle Results. *Br Med J* 1992; 304: 405-12.
76. Mulet RM, Sanchez Pérez JM, Adam A. Epidemiología descriptiva de los factores de riesgo vascular en Bañeros. *Rev Neurol* 1999; 29: 593-96.
77. Muizdar JP, Wei EP, Kontos HA, et al. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilatation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59: 822.
78. 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: 445-53.
79. Paczinski RP, He YY, Diringner MN, et al. Multiple dose mannitol reduces brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke* 1997; 28: 1437.
80. Pignoli P, Tremoli E, Poll A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall. A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
81. Powers WJ. Acute hypertension after stroke. The scientific basis for treatment decisions. *Neurology* 1993; 43: 461.
82. Quzilbach N, Jones L, Warlawce et al. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *Br Med J* 1991; 303: 605-09.
83. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice advisory thrombolytic therapy for acute ischemic stroke-Summary statement. *Neurology* 1996; 47: 835-39.
84. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. Blood vessels in pathologic basis of disease, 3rd ed. Philadelphia. WB Saunders pp 1984; 502-506.
85. Rosens RS, Tangney CC. Anti-atherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
86. Sacco RL, Benjamin EJ, Brodenck JP, et al. Conference Proceeding: Risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507-17.
87. Sacco RL, Kargman DE, Diong G, et al. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995; 26: 14-20.
88. Sacco RL, Kragman DE, Zamarillo MC. Race-ethnic differences in stroke risk factors among hospitalized patients with cerebral infarction: The Northern Manhattan Stroke. *Neurology* 1995; 45: 659-63.

89. Smith GD, Shipley MJ, Marriot MG, et al. Plasma cholesterol concentrations and mortality. *JAMA* 1992; 11: 24-30.
90. Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1998; 10.
91. Sorens AG, Buonanno FS, Gonzales RG, et al. Hyperacute stroke: Evaluation with combined multisection diffusion weighted and hemodynamically weighted echo-planar. *Radiology* 1996; 199: 391-401.
92. Stein B, Fuster V. Clinical pharmacology of platelet inhibitors. En: Fuster V. *Arteriosclerosis*. Philadelphia. WB Saunders pp 1992; 99-119.
93. Sterpetti AV, Schultz MD, Feldhaus RJ. Ultrasonographic features of carotid plaque and the risk of subsequent neurologic deficits. *Surgery* 1988; 104: 652-60.
94. Stroke Units Trialists Collaboration: A systematic overview of specialist multidisciplinary team (stroke unit) care for stroke inpatients. *Clin Invest* pp 1993; 30.
95. Swallow CLM, Warlow CP. For the International Stroke. Incidence Collaboration Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types. *Stroke* 1997; 28: 491-99.
96. Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population. *Stroke* 2000; 31: 2616-22.
97. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-82.
98. The Multicenter Acute Stroke Trial Europe Study Group: Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 335: 145-50.
99. Tohma H, Karanko M. Enalaprilat controls postoperative hypertension while maintaining cardiac function and systemic oxygenation after neurosurgery. *Intensive Care Med* 1995; 21: 651.
100. Toshi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95: 594-99.
101. Wanberger J, Biscarra V, Winsberg MK, et al. Factor contributing to stroke in patients with atherosclerotic disease of the great vessels. The role of diabetes. *Stroke* 1983; 16: 709-712.
102. Warach S, Dashe J, Edelman R. clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging: A preliminary analysis *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:53-59.
103. Warach S, Li W, Ronthal M, et al. Acute cerebral ischemia: Evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR angiography. *Radiology* 1992; 182: 41-47.
104. Whisnant JP. Effectiveness versus efficacy of treatment of hypertension for stroke prevention. *Neurology* 1996; 46: 301-07.
105. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, et al. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 707-14.
106. Wijdicks EF, Scott JP. Outcome in patients with acute basilar artery occlusion requiring mechanical ventilation. *Stroke* 1996; 27: 1301.
107. Wityk NJ, Lihonan D, Klatka M, et al. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996; 27: 1974-80.
108. Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostine RB. Management of risk factors: *Neurol Clin* 1992; 10: 177-91.
109. Wolf PA, D'Agostine RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: A risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-18.
110. Wolf PA, D'Agostine RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 259: 1025.
111. Zarrans J. *Neurología*. Madrid. Harcourt-Brace de España, 1998; pp. 329.