

CURSO PRECONGRESO

ANTES, DURANTE Y DESPUES DEL ATAQUE CEREBRAL: ACTUALIZACION, DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

Director: **JUAN ENRIQUE PEREA**

Introducción

El Ataque Cerebral es la segunda causa más frecuente de muerte en el mundo, y constituye la mayor causa de incapacidad a largo plazo. Las 2/3 partes de los ataques cerebrales pueden ser atribuidos a un factor de riesgo identificable, siendo por ello la principal estrategia para reducir su frecuencia, reconocer y controlar los factores de riesgo. El médico internista cumple un rol central en la Prevención (primaria y secundaria), Diagnóstico y Tratamiento del Ataque Cerebral, así como en el control y evaluación de los factores predisponentes o agravantes asociados al mismo.

En las últimas dos décadas se ha asistido a la emergencia de un importante armamento diagnóstico y terapéutico, en constante evolución. La veloz incorporación de nuevas pautas requieren que el médico internista esté lo más informado posible para aplicar la herramienta adecuada en el momento oportuno "Antes, Durante y Después del Ataque Cerebral".

Se enumeran los factores que han condicionado fuertemente la historia natural del Ataque Cerebral:

- * Los conocimientos epidemiológicos adquiridos acerca del riesgo de sufrir un Ataque Cerebral asociado a determinadas condiciones clínicas tales como fibrilación auricular, estenosis carotídea, hipertensión arterial, miocardiopatías, enfermedad cardíaca valvular, estados de hipercoagulabilidad, anticuerpos antifosfolípidos, hiperhomocisteinemia, vasculitis.
- * Los métodos diagnósticos disponibles con mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo tal como Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética, Angiorresonancia, ecodoppler de los vasos del cuello, ecodoppler transcraneal, ecocardiograma transesofágico, angiografía con sustracción digital, SPECT; y métodos diagnósticos aún en el campo de la investigación tal como el PET.
- * Las nuevas modalidades de acción preventiva y terapéutica como la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular, la endarterectomía carotídea, y las estrategias de neuroprotección.

- * El desarrollo de la trombolisis.
- * El desarrollo de los tratamientos endovasculares (embolización, angioplastia).

Bibliografía

1. Murray CJL; Lopez AD: Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269-76.
2. Whisnant JP: "Modeling of risk factors for ischemic stroke: the Willis Lecture. *Stroke*. 1997; 28: 1839-43.

Primera parte: Antes del ataque cerebral Enfermedad carotídea. Diagnóstico no invasivo de la estenosis carotídea. Doppler carotídeo

Martín Pfister

El Duplex doppler color para la evaluación del sistema carotídeo extracraneal ha emergido como un método confiable no invasivo, costo efectivo para la evaluación de la enfermedad arterioesclerótica y sus complicaciones. La certitud del doppler color en la identificación de enfermedad hemodinámicamente significativa puede ser superior al 90% con una sensibilidad del 82 al 97 % con estenosis mayores al 60%¹. En la práctica diaria esta certitud puede ser alcanzada, solo si se tiene en cuenta una variedad de factores interpretativos técnicos y de concepto.

En nuestra experiencia encontramos la velocidad máxima del piso sistólico, las relaciones de velocidades sistólicas y la velocidad de fin de diástole en la carótida interna como los mejores parámetros de predicción para las estenosis limitantes y críticas de flujo.

Utilizando el modo B también se puede evaluar la morfología de la placa (en menor grado úlceras con sensibilidad y especificidad < 40%), así como disección de la carótida y masas del cuello².

Dado que este método es altamente efectivo, de bajo costo y no presenta morbilidad es poco probable que sea reemplazada como estudio inicial por modalidades

como la Angiorresonancia Nuclear Magnética en el futuro cercano.

Bibliografía

1. Neale ML. Chambers, et al: Reappraisal of Duplex criteria to asses significant carotid stenosis with special reference to reports from The North American Syntomatic Carotid and Arterectomy trial and the European Carotid Surgery trial. *S Vasc Surg.* 1994; 20: 642-9.
2. Paushter David. *Ultrasound Quaterly.* Vol II. N° 4, 1993.

Estenosis sintomática y asintomática. Endarterectomía/Angioplastía carotídea

Ricardo La Mura

Estenosis sintomática y asintomática

La enfermedad ateroembólica y trombótica carotídea parece ser responsable del 35% de los eventos isquémicos cerebrales. Pacientes con un AIT previo presentan una incidencia anual de stroke de 5.9% en un seguimiento promedio de 5 años, con un riesgo de 11.6% durante el primer año siguiente al AIT. En pacientes con enfermedad carotídea conocida el riesgo de recurrencia en los primeros dos años después de un stroke es cercano al 30%. Después de un AIT el riesgo evolutivo a un stroke es de 10% al año y acumulativo a los 5 años oscila entre 30% a 50%. Las úlceras y las estenosis asintomáticas >75% se asocian con un riesgo anual de stroke del 2 al 5%. Las estenosis graves con AIT previos (estenosis sintomáticas) tienen un riesgo anual de stroke que oscila entre un 8 a un 13% y un acumulativo de 30 a 35% en el segundo año.

En los EEUU la endarterectomía carotídea (EC) tuvo un ritmo creciente hasta la mitad de la década de los 80. Más de 100.000 EC eran realizadas anualmente con una morbilidad y mortalidad promedio elevadas (alrededor del 10%), con una tasa de morbimortalidad asociada en pacientes asintomáticos de hasta un 18%.

Grupos multidisciplinarios diseñaron estudios prospectivos randomizados comparando el mejor tratamiento médico con el mejor tratamiento quirúrgico, tanto en pacientes sintomáticos como en asintomáticos. Para evaluar a los pacientes sintomáticos los principales estudios multicéntricos son el North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) y el European Carotid Surgery Trial (ECST). La endarterectomía carotídea disminuía el riesgo de stroke o muerte en pacientes sintomáticos (stroke no invalidante o accidente isquémico transitorio) con estenosis de la arteria carótida interna extracraneana mayor o igual al 70%. En el NASCET el riesgo acumulativo de stroke a los dos años de seguimiento fue del 26% con tratamiento médico, y

de un 9% para el grupo quirúrgico. El riesgo global de stroke o muerte fue del 35% en el grupo de pacientes bajo el mejor tratamiento médico versus el 14,6% en el quirúrgico (reducción absoluta del riesgo de 17% y 21% respectivamente).

En pacientes con estenosis carotídeas asintomáticas el estudio multicéntrico prospectivo randomizado ACAS (Asymptomatic Carotid Artery Stenosis) favoreció a la combinación de tratamiento quirúrgico con el mejor tratamiento médico (aspirina 325mg/día y control de los factores de riesgo) frente al tratamiento médico exclusivo en pacientes entre 40 a 79 años con estenosis carotídeas mayores o iguales a 60%, determinado por dúplex y confirmado por angiografía. La incidencia real de stroke por cirugía fue de 1.38% y muerte 0.14%. Un riesgo sustancial en el grupo quirúrgico fue atribuido a la angiografía (1.2% en el ACAS y 0.7% en el NASCET) y el riesgo inicial por angiografía y endarterectomía combinadas fue equilibrado con la tasa constante de stroke del 2.2% por año del grupo no quirúrgico. El beneficio de la cirugía se hace aparente luego de los 10 meses, y estadísticamente significativo luego de los 3 años de realizada la operación, otro dato importante al momento de indicar una cirugía carotídea en relación con la expectativa de vida del paciente.

No quedan dudas con respecto a las indicaciones de las estenosis sintomáticas. Las asintomáticas deberán evaluarse en el contexto del paciente analizando especialmente las características de la placa, la morfología de la lesión, las patologías concomitantes, y la expectativa de vida.

Bibliografía

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445.
2. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) Group: Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421.

Endarterectomía/Angioplastía carotídea

La Endarterectomia Carotídea ha probado ser un procedimiento seguro que posee una frecuencia combinada de eventos cerebrovasculares y mortalidad intraoperatoria cercano al 3%, efectivo y durable para reducir la incidencia de stroke, tanto en estenosis sintomáticas como asintomáticas.

La angioplastía carotídea con stent es una de las técnicas que con más rapidez se desarrolla. Faltan estudios multicéntricos randomizados y bien controlados, acompañados de un adecuado seguimiento que comprueben la eficacia y seguridad de la angioplastía carotídea con stent,

utilizando sistemas de protección cerebral. En USA la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado un ensayo para comprobar la eficacia y seguridad de los tratamientos endovasculares sobre la estenosis carotídea sólo en pacientes sintomáticos (estudio CREST). Hasta el momento sólo se puede aconsejar mucha prudencia en su indicación, especialmente si se las compara con un procedimiento como la cirugía convencional con una muy aceptable tasa de complicaciones.

Probablemente en pacientes de alto riesgo clínico-quirúrgico, apoyados en la tecnología más adecuada, esté justificada su aplicación. Los pacientes con reestenosis postoperatorias, arteritis por radiación, cuellos con ostomas, procesos infecciosos, vaciamentos cervicales, o lesiones carotídeas altas cercanas a la base del cráneo, constituyen un grupo de pacientes que se beneficiarían con este tipo de procedimientos endovasculares.

La justificación de la utilización de sistemas de protección cerebral se basa en que:

- En el 30.8% de las piezas de endarterectomía carotídea hemos encontrado trombos intraluminales;
- Todas las maniobras endoluminales liberan partículas. Un 20% de las mismas son liberadas exclusivamente por el pasaje de una cuerda a través de la lesión a angioplastiar;
- Diferentes estudios ex vivo y nuestra propia experiencia mediante la utilización de dispositivos de protección cerebral, nos permitieron rescatar un promedio de 400 partículas por procedimiento;
- Se encuentra bien establecida la relación entre cantidad y tamaño de partículas y la comprobación de eventos neurológicos (alteraciones cognitivas);

Estos dispositivos se hallan aun en la etapa del desarrollo y se deberá ser muy prudente en su utilización.

Bibliografía

- Hobson RW II; Brott T; Ferguson R; Roubin G; Moore W; Kuntz R; Howard G; Ferguson J. CREST: carotid revascularization endarterectomy versus stent trial. *Cardiovas Surg* 1997; 5: 457-8.
- Ohki T; Marin ML; Lyon RT y col. Human ex vivo carotid artery bifurcation stenting: correlation of lesion characteristics with embolic potentials. *J Vasc Surg* 1998; 27:463-71.
- Elective carotid artery stenting is a safe and feasible option for very high-risk patients, according to US-based researchers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1721-8.

Otros factores de riesgo. Fibrilación auricular y ataque cerebral. Riesgo cardioembólico

Conrado Estol

Diversas patologías cardíacas y aórticas causan aproximadamente el 30% de los episodios cerebro-vasculares

isquémicos¹. La isquemia cerebral de origen cardio-aorto embólico se asocia con déficits más severos (mayor morbimortalidad) que los causados por aterotrombosis focal de pequeños y grandes vasos. Nuevas tecnologías, especialmente el ecocardiograma transesofágico, permiten evaluaciones de alta resolución con capacidad para detectar estos focos emboligénicos. La Fibrilación Auricular (FA) tiene un alto potencial embólico (5 veces mayor riesgo que población sin FA). Varios estudios mostraron el beneficio del tratamiento anticoagulante para disminuir la frecuencia de episodios cerebrovasculares primarios y secundarios en pacientes con FA². Para la prevención de tromboembolismo en la FA, los anticoagulantes orales en dosis terapéuticas son más efectivos que los antiagregantes, dosis baja fija de anticoagulantes, y que la combinación de antiagregante y anticoagulante. Se ha documentado la subutilización de anticoagulantes en pacientes con FA en la comunidad (25% de pacientes no reciben tratamiento). Algunos estudios sugieren que los anticoagulantes en FA serían apropiados aun en personas mayores de 75 años.

El resto de las patologías cardíacas se pueden clasificar como de «alto» riesgo (infarto agudo transmural de miocardio, trombo intraventricular agudo o intra-auricular, foramen ovale patente, aneurisma septal –ambos asociados con TVP-, endocarditis infecciosa, válvula mecánica, mixoma) o «bajo» riesgo (prolapso de la válvula mitral, calcificación del ánulo mitral, «hilacha» aórtica y mitral, valvulitis autoinmune) emboligénico.

Si bien no hay estudios con diseño científico que definan el uso de anticoagulación para estos escenarios, diversas series clínicas y datos anecdóticos sostienen el uso de anticoagulantes en algunos de estos pacientes. El tratamiento de las placas aórticas sintomáticas mayores a 4 mm es más controvertido pero probablemente también se beneficien con tratamiento anticoagulante.

Bibliografía

- Estol CJ. Anticoagulantes: cuándo, cuál, cómo, cuánto, hasta cuándo; ésta sigue siendo la cuestión. Parte II. *Rev Neurol* 1999; 29:1190-202.
- Orsinelli DA: Current recomendations for the anticoagulation of patients with atrial fibrillation. *Progr Cardiovasc Dis* 1996; 39: 1-20.

Hipertensión arterial. Hipertensión arterial del anciano

Daniel Piñeiro

El diagnóstico, tratamiento y adecuado control de la hipertensión arterial (HTA) ha aumentado desde los años '70. Sin embargo, el incremento en la tasa de diagnóstico, tratamiento y adecuado control ha declinado en los

últimos años. Las tasas de mortalidad ajustada a la edad debidas a accidente cerebrovascular (ACV) y a enfermedad coronaria parecen actualmente estables, mientras que la prevalencia de insuficiencia renal y cardíaca aumentan. Es por ello que la prevención y el tratamiento de la HTA y de la enfermedad de los "órganos blancos" siguen siendo hoy un objetivo prioritario.

Actualmente la HTA en los adultos mayores de 18 años se clasifica como:

Categoría	Sistólica (mm Hg)		Diastólica (mm Hg)
Optima	<120	y	<80
Normal	<130	y	<85
Normal alta	130-139	o	85-89
Hipertensión			
Estadio 1	140-159	o	90-99
Estadio 2	160-179	o	100-109
Estadio 3	≥180	o	≥110

Las recomendaciones para el seguimiento basado en la medición inicial de la presión arterial (PA) para los adultos son:

Sistólica (mm Hg)	Diastólica (mm Hg)	Recomendaciones
<130	<85	Reevaluar en 2 años
130-139	85-89	Reevaluar en 1 año
140-159	90-99	Confirmar en 2 meses
160-179	100-109	Evaluar o referir dentro del mes
≥ 180	≥110	Evaluar o referir inmediatamente o dentro de la semana según la situación clínica

En cada paciente deben evaluarse:

1) El riesgo cardiovascular (RCV), considerando los factores de riesgo mayores: tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus, edad mayor de 60 años, sexo (masculino o femenino posmenopausia), antecedentes familiares de

enfermedad cardiovascular, mujeres antes de los 65 años u hombres antes de los 55 años.

2) Daño de órgano blanco y/o enfermedad cardiovascular (DOB/ECV):

Accidente Cerebrovascular o ataque isquémico transitorio; nefropatía; enfermedad vascular periférica; retinopatía; enfermedad cardíaca (hipertrofia del ventrículo izquierdo; angina o infarto de miocardio; revascularización miocárdica previa; insuficiencia cardíaca).

De acuerdo a la clasificación de HTA y a 1) y 2) puede establecerse una estratificación y tratamiento (Ver cuadro al pie de página.)

Las modificaciones del estilo de vida incluyen corregir el sobrepeso, limitar el consumo de alcohol, aumentar la actividad física, reducir el consumo de sodio, mantener el adecuado consumo de potasio, calcio y magnesio, suspender el tabaquismo, y reducir el consumo de grasas saturadas.

El tratamiento farmacológico incluye:

HTA no complicada: diuréticos; β bloqueantes

Indicaciones específicas: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; bloqueantes del receptor de la angiotensina; antagonistas del calcio.

En los ancianos serían preferibles los diuréticos y los antagonistas dipiridínicos del calcio de acción prolongada. Uno de los mayores problemas del tratamiento de la HTA es asegurar su cumplimiento.

La disminución de la PA disminuye las muertes por ACV, enfermedad coronaria, e insuficiencia cardíaca, reduce la progresión de la insuficiencia renal y previene la progresión a HTA más grave. El beneficio de la reducción de la mortalidad por ACV es particularmente notable en mujeres de 50 o más años.

Los estudios han demostrado que pacientes ancianos como individuos jóvenes tratados por HTA viven más y mejor. Los tratamientos para ancianos con HTA son similares a los de los pacientes adultos jóvenes: cambios de estilo de vida, medicinas o una combinación de ambos.

Estadio	Grupo de riesgo A (No FRCV, no DOB/ECV)	Grupo de riesgo B (1 o más FRCV, no diabetes, No DOB/ECV)	Grupo de Riesgo C (Diabetes y/o DOB/ECV)
Normal alta	Modificar el estilo de vida	Modificar el estilo de vida	Farmacoterapia
Estadio 1	Modificar el estilo de vida (12 meses)	Modificar el estilo de vida (6 meses)	Farmacoterapia
Estadios 2 y 3	Farmacoterapia	Farmacoterapia	Farmacoterapia

Bibliografía

1. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *National Institute of Health Publication*. 1997.
2. Chalmers J; McMahon S; Anderson C; Neal B; Rodgers A. *Clinical Manual on Blood Pressure and Stroke Prevention*. London: Science Press. 1996.

Hiperhomocisteinemia. Anticuerpos antifosfolípidos

Juan Enrique Perea

Hiperhomocisteinemia

Una tercera parte de los accidentes aterotrombóticos vasculares no son atribuibles a un factor de riesgo vascular genético o ambiental identificable. Por tal motivo en los últimos diez años se estudia el rol de otros factores.

El rol de los niveles elevados de homocisteína total como riesgo de enfermedad aterosclerótica vascular atrae creciente interés. La concentración plasmática normal de homocisteína total en ayunas es de 5-15 $\mu\text{mol/L}$. La hiperhomocisteinemia se clasifica en leve (15-30 $\mu\text{mol/L}$), moderada (>30-100 $\mu\text{mol/L}$), y severa (>100 $\mu\text{mol/L}$). La homocisteína es un aminoácido sulfurado que se forma a partir del aminoácido esencial metionina, y que es metabolizado por dos vías: transulfuración y remetilación. La vía de la transulfuración se activa cuando los ingresos de metionina con la dieta son elevados. La vía de la remetilación depende de una enzima, la metilendetrahidrofolatoreductasa (MTHFR) cuyo cofactor es el ácido fólico. En gen de la MTHFR se ubica en el brazo corto del cromosoma 1. La mutación C677T condiciona la sustitución de valina por alanina en la enzima. La MTHFR con estas características es termo sensible. El alelo C677T se encuentra en el 30 a 40% de la población, siendo la población homocigota para esta variante de aproximadamente 20%. La hiperhomocisteinemia parece derivar de la mutación C677T más el déficit de ácido fólico en la dieta. La homocisteína plasmática moderadamente elevada ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para la enfermedad aterosclerótica vascular. La homocisteína plasmática moderadamente elevada es un factor de riesgo independiente para el ataque cerebral isquémico, particularmente para el causado por enfermedad vascular aterosclerótica de grandes vasos. Deberá establecerse si la homocisteína elevada es un factor de riesgo causal para aterosclerosis o un marcador de otros factores de riesgo causales tal como folato sérico o piridoxina bajos, así como el efecto sobre la mortalidad y la morbilidad cardiovascular de los suplementos vitamínicos.

Anticuerpos antifosfolípidos

El síndrome antifosfolípido (SAF) es la asociación de enfermedad trombótica arterial o venosa, abortos a repetición y trombocitopenia en presencia de anticuerpos antifosfolípidos. El SAF puede manifestarse en pacientes sin indicios de ninguna otra enfermedad (SAF primario) o asociado a otras patologías (SAF secundario), especialmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los parámetros de laboratorio incluyen test positivos para anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina (aCL) IgG e IgM, y serología para sífilis falsamente positiva. Los resultados de los isotipos IgG e IgM se expresan en unidades GPL y MPL respectivamente, siendo cada unidad igual a 1 $\mu\text{g/ml}$ de IgG o IgM. Para aCL IgG el resultado se interpreta como negativo <10 unidades GPL; positivo débil 10 a 19 unidades GPL; positivo moderado 20 a 100 unidades GPL; y positivo alto >100 unidades GPL. Para aCL IgM el resultado se interpreta como negativo <10 unidades MPL; positivo débil 10 a 19 unidades MPL; positivo moderado 20 a 60 unidades MPL; y positivo alto >60 unidades MPL.

Las afecciones cerebrales más frecuentes del SAF son los eventos vasculares. Los accidentes isquémicos cerebrales en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos son frecuentemente múltiples, pudiendo manifestarse asimismo como demencia multiinfarto. El estudio APASS demostró niveles positivos de aCL en el 9.7% de los pacientes con el primer ataque cerebral isquémico en comparación con el 4.3% de los controles. En el síndrome de Sneddon la trombosis arterial cerebral se asocia a livedo reticularis y niveles altos de aCL.

Se han identificado anticuerpos contra otros fosfolípidos no cardiolipina, así como cofactores plasmáticos tal como la β_2 -glucoproteína I (β_2 -GPI), debiendo aún determinarse su implicancia en el ataque isquémico cerebral.

Bibliografía

1. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000; 31: 1069-75.
2. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hoes AW, Hofman A, Witteman JC, Koudstaal PJ, Grobee DE. Homocysteine and short-term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly. The Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159: 38-44.
3. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993; 43: 2069-73.
4. Asherson RA, Khamashta MA, Gil A, Vazquez JJ, Chan O, Baguley E, Hughes V. Cerebrovascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus, lupus-like disease, and the primary antiphospholipid syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 391-9.

Segunda Parte: Durante el ataque cerebral Ataque isquémico.

Diagnóstico: Tomografía Axial Computada, Imágenes por Resonancia Magnética

Oscar Zamboni

La TAC sin contraste es el método inicial de elección del diagnóstico por imágenes de un paciente con déficit neurológico agudo, ya que está disponible en la mayoría de unidades de emergencia, puede ser realizado con rapidez y es el mejor método para identificar hemorragia aguda. Esencialmente, en las primeras horas luego de la aparición de los síntomas, se indica TAC para descartar el Stroke hemorrágico. El diagnóstico de infarto isquémico es más difícil en las primeras 12 horas. Así, la disminución de los valores de atenuación (hipodensidad), clásico del infarto isquémico, puede no ser visible en TAC hasta pasadas las 24 hs de aparición de los síntomas.

Los signos sutiles de infarto visibles en las primeras horas incluyen edema cerebral, efecto de masa (borramiento de surcos, distorsión ventricular) y borramiento del límite entre la sustancia gris y blanca. En algunas ocasiones el signo de arteria cerebral media hiperdensa, indica trombosis de la misma como causa del stroke. Estos signos, valiosos cuando están presentes, no se ven frecuentemente en el estudio inicial y su ausencia no descarta el infarto isquémico. Entre el 10-15% de los infartos son hemorrágicos. La mayoría son visibles en TAC y permite seleccionar aquellos pacientes candidatos para la terapéutica trombolítica.

La RM Nuclear es muy útil en la evaluación del stroke agudo. Las secuencias T1 y T2 identifican la isquemia aguda más tempranamente desde el debut de los síntomas comparándola con la TAC.

Nuevas técnicas de Resonancia como la difusión (diffusion-weighted imaging) y la perfusión resultan ser más sensibles y específicas en las primeras horas.

La evaluación de las imágenes con técnica de difusión ayuda al clínico a identificar 98% de los infartos en las primeras horas y es muy efectiva diferenciando infartos isquémicos nuevos de los ya existentes.

La combinación de ambas técnicas mencionadas (difusión y perfusión) podría proveer información pronóstica ya que diferencia el tejido cerebral isquémico de aquel con daño irreversible.

Las desventajas comparativas de la RMN versus la TAC es que consume más tiempo para su realización, no siempre está disponible en todos los hospitales, es susceptible al artefacto de movimiento del paciente y está contraindicada en pacientes con marcapasos, clips quirúrgicos intracraneales y pacientes muy obesos.

Bibliografía

1. Bryan RN, Whitlow W. y col. Diagnosis of acute cerebral infarction: comparison of CT and MR imaging. *Am. J. Neuroradiol* 1991;12: 611-20.
2. Mohr JP, Biller J, Milal SK, Yuh WTC, Tatemichi TK y col. MR versus CT imaging in acute stroke. *Stroke* 1995; 26: 807-12.
3. Von Kummer R, Allen KL, Molle R y col. Acute Stroke: Usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205:327-333.
4. Sunshine JL, Tarr RW, Lanzieri CF, Landis DMD, Selman WR, Levin VS. Hyperacute stroke: ultrafast MR imaging to triage patients prior to therapy. *Radiology* 1999; 212: 325-32.
5. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno et al. Diffusion weighted MR Imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155-62.

Trombolisis y angioplastia

José Biller

Department of Neurology. Indiana University School of Medicine. Indianapolis. Indiana. USA.

Si los pacientes cumplen con criterios apropiados debe ser administrada la Terapia Trombolítica. La Terapia Trombolítica es capaz de recanalizar las oclusiones intracraneales agudas. Se ha demostrado una fuerte correlación entre la recanalización y la mejoría neurológica en isquemia cerebral aguda. El National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA (activador del plasminógeno tisular recombinante) Stroke Study Group mostró que el tratamiento con el activador plasminógeno tisular intravenoso dentro de las 3 horas del comienzo del ataque isquémico mejoró el resultado clínico (incapacidad mínima o ninguna incapacidad en escala de evaluación clínica) a los 3 meses. Un resultado favorable fue definido como la recuperación con mínimo o ningún déficit a los 3 meses luego del tratamiento utilizando 4 puntajes: NIHSS < 1; Glasgow Outcome Scale de 1; Escala de Rankin Modificada de 1; y un Índice de Barthel de 95 a 100. El tratamiento no disminuyó la frecuencia de muerte ni dio cuenta de un exceso de mortalidad. La frecuencia de hemorragia intracerebral fue 10 veces mayor en pacientes a los que se les administró rt-PA (6.4% en el grupo tratado comparado con 0.6% en el grupo placebo). La mayor parte de las hemorragias ocurrieron dentro de las 36 horas del tratamiento. El activador del plasminógeno tisular intravenoso debería ser administrado sólo por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento del stroke familiarizados con las complicaciones hemorrágicas potenciales asociadas con la terapia trombolítica. Un tiempo ventana de 3 horas

para la administración del activador del plasminógeno tisular recombinante está fuertemente sustentado por estudios adicionales que muestran que el riesgo de hemorragia aumenta más allá de la ventana de 3 horas.

En el ensayo del National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA, los criterios de exclusión para la administración del activador del plasminógeno tisular fueron:

- Rápida mejoría o déficit neurológico leve aislado;
- Convulsiones al comienzo del stroke;
- Hemorragia intracraneal previa;
- Glucemia menor de 50 mg/dl o mayor de 400 mg/dl;
- Sangrado gastrointestinal o genitourinario dentro de las 3 semanas previas al stroke;
- Infarto agudo de miocardio reciente;
- Uso de anticoagulantes orales (tiempo de protrombina <15 segundos o RIN >1.7), tiempo de tromboplastina prolongado o uso de heparina en las 48 horas previas;
- Recuento de plaquetas menor de 100 000;
- Otro stroke o injuria encefálica seria en los 3 meses previos;
- Cirugía mayor en los 14 días previos;
- Presión arterial sistólica pretratamiento mayor 185 mm Hg o presión diastólica mayor que 110 mm Hg.

A pesar de una frecuencia menor de hemorragia intracerebral con el uso de estreptokinasa que con el activador del plasminógeno tisular en pacientes con infarto agudo de miocardio, los datos disponibles no avalan el uso de estreptokinasa intravenosa, 1.5 millones de unidades, en stroke isquémico agudo. El beneficio terapéutico potencial de la trombolisis intraarterial y la combinación de trombolítico y agentes neuroprotectores está siendo estudiado. El acceso intraarterial es multifacético desde que uno puede llevar a cabo angioplastia si necesita prevenir la reoclusión luego de la trombolisis, así como romper el "coágulo". Debe ser aún determinado si el uso de rt-PA intravenoso e intraarterial en stroke isquémico agudo es seguro y efectivo.

Bibliografía

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: 1581-87.
2. Caplan LR, Mohr JP, Kistler JPI, Koroshetz WJ, Grotta J. Should thrombolytic therapy be the first line treatment for acute ischemic stroke? *N Engl J Med* 1997; 337: 1309-13.
3. Phatouros CC, Higashida RT, Smith WAS, DeArmond SJ, Dowd CF. Endovascular stenting of an acutely thrombosed basilar artery: Technical case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1999; 44: 667-73.
4. Gomez CR, Misra VK, Liu MW, Wadlington VR, Terry JB, Tulyapronchote R, Campbell MS: Elective stenting of symptomatic basilar artery stenosis. *Stroke* 2000;31: 95-9.

Protección cerebral en el ataque isquémico

Sebastián Ameriso

La "penumbra isquémica" es el área cerebral con flujo menor del 50% que rodea la zona central (core) del infarto. Episodios repetidos de despolarización y repolarización con consumo de metabolitos energéticos son la base fisiopatológica de la penumbra isquémica, cuya persistencia conduce a la muerte celular. La presencia de una zona de tejido viable que puede progresar al daño irreversible constituye la esencia del tratamiento temprano de los ACV isquémicos agudos. El período de tiempo desde el insulto inicial hasta la evolución a la muerte del "área de penumbra" representa la oportunidad para el tratamiento específico del infarto cerebral y es denominado «ventana terapéutica».

Se han examinado dos modalidades fundamentales dirigidas al tratamiento del ACV isquémico agudo: la restitución del flujo en el área isquémica, y la protección de tejido cerebral.

Los agentes fibrinolíticos permitirían restaurar o mejorar el flujo sanguíneo en el territorio isquémico. El activador del plasminógeno tisular recombinado (rTPA) por vía intravenosa dentro de las tres horas del inicio del ACV proporcionó mayor recuperación neurológica. La necesidad de contar con infraestructura diagnóstica compleja y la estrecha ventana terapéutica limitan el uso de trombolíticos en la mayoría de los pacientes con ACV isquémico agudo.

La acción terapéutica sobre esta área de «penumbra» que permitiría recuperar parte del tejido isquémico se denomina "neuroprotección", y está destinada a prevenir la muerte neuronal. Las estrategias antinecrosis incluyen bloqueo de receptores NMDA y AMPA, inhibición de la liberación de glutamato, bloqueo de los circuitos de excitabilidad (agonistas GABA o bloqueantes de los canales de Na), bloqueo de los mediadores de injuria tardía (calpains, radicales libres, NOS), bloqueo de la muerte axonal tardía, antiinflamatorios (inhibición de la adherencia leucocitaria, inhibición de citoquinas inflamatorias). Otras estrategias incluirán la manipulación de factores de crecimiento (neurotrofinas, IGF-1), el uso de estatinas y estrógenos, y la estimulación del óxido nítrico endotelial.

Las drogas neuroprotectoras no presentan, en general, riesgo hemorrágico y, por lo tanto, constituirían una alternativa aceptable para ser usada aun antes de descartar hemorragia cerebral e incluso en forma concomitante a la administración de trombolíticos. Esto permitiría su utilización en mayor número de pacientes incluyendo, en el futuro, el manejo prehospitalario del ACV.

La citicolina es el precursor de la fosfatidilcolina, componente de la membrana celular neuronal. Al producirse isquemia, la fosfatidilcolina es separada en ácidos grasos

libres que luego generan radicales libres que potencian la injuria isquémica. La administración exógena de citicolina reduce en modelos animales dicho desbalance, actuando como estabilizador de membrana. Esta droga fue utilizada en ensayos clínicos con ventanas de inicio de medicación que variaban inicialmente entre 2 y 14 días. Un estudio piloto en Estados Unidos mostró que la citicolina a dosis de 500 y 2000 mg producía beneficio comparado con placebo utilizando la escala de NIHSS en la evaluación. Recientemente un ensayo clínico multicéntrico, randomizado, doble-ciego usando dosis de 500 mg de citicolina dentro de las 24 horas de inicio del ACV demostró que la droga es segura y sugirió su posible efectividad en pacientes con ictus moderados a severos. Otras drogas en diferentes etapas de ensayo clínico son el piracetam, clometiazol, magnesio, etc.

En los protocolos de neuroprotección la ventana terapéutica aún no se ha definido. La incorporación de nuevas modalidades diagnósticas como la resonancia magnética con técnicas de difusión y perfusión podría definir con precisión en cada paciente la presencia de una zona de penumbra isquémica posibilitando el uso de terapias neuroprotectoras aun en casos que exceden la ventana terapéutica teórica o en los cuales el horario de comienzo de los síntomas sea imposible de determinar.

Bibliografía

1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, Boysen G. Effects of Citicoline Combined With Thrombolytic Therapy in a Rat Embolic Stroke Model. *Stroke* 1999; 30: 1464-71.
2. Devuyst G, Bogousslavsky J. Clinical trial update: neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Current Opinion in Neurology* 1999; 12: 73-9.
3. Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, Zweifler RM, Sabounjian LAA, Gammans RE. for the Citicoline Stroke Study Group. A Randomized Efficacy Trial of Citicoline in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 1999; 30: 2592-7.
4. Hossman K-A. Viability thresholds and the penumbra of focal cerebral ischemia. *Ann Neurol* 1994; 36: 557-65.

Hemorragia subaracnoidea y aneurisma intracraneal

Francisco Murillo Cabezas

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Evaluación inicial y tratamiento médico de la HSA

La hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea, cuya primera causa es la ruptura de una malformación vascular aneurismática o angiomas, constituye el 5%-10% de los ataques cerebrovasculares. La mortalidad por HSA permanece en torno al 30-40%. Las secuelas

nerológicas afectan aproximadamente al 50% de los supervivientes. Para mejorar estos resultados se precisa una buena coordinación entre clínicos, neurorradiólogos y neurocirujanos, con una atención especializada al paciente lo más precozmente posible.

Ante una clínica sugestiva de HSA la confirmación diagnóstica debe llevarse a cabo mediante TAC, no por punción lumbar. La TAC posibilita conocer la cuantía y localización de la hemorragia estratificada en grados según la escala de Fisher, y en el 80% de los casos la ubicación del aneurisma. Cuando los signos tomográficos fuesen equívocos y no se observaran hidrocefalia o lesión ocupante de espacio sería necesaria la punción lumbar.

La gravedad de la HSA se valora mediante los signos clínicos. La escala de Hunt-Hess clasifica a los pacientes en 5 grados, según el nivel de afectación neurológica. Si el paciente estuviese en coma (grado IV-V de Hunt-Hess, o Glasgow < 9), deben practicarse todos los pasos de la reanimación neurológica: aislamiento de la vía aérea manteniendo PaCO₂ entre 35-40 mmHg y saturación de la Hemoglobina superior a 95%; y estabilización hemodinámica. Existe unanimidad en corregir la hipotensión arterial para evitar deterioro neurológico isquémico mediante cristaloides isotónicos sin glucosa y coloides. De registrarse hipertensión, mientras unos preconizan el empleo de antihipertensivos en HSA en buen estado neurológico, otros han detectado aumentos de la tasa de vasoespasmos sin reducción del porcentaje de resangrados. Corregir situaciones que pueden magnificar el deterioro neurológico como hidrocefalia aguda, desordenes electrolíticos, etc.

Tras la reanimación inicial los pacientes con grados III-IV-V de Hunt-Hess deben remitirse a la Unidad de Terapia Intensiva; los niveles I-II pueden ser tratados en plantas de hospitalización. El tratamiento se dirigirá a: Tratar síntomas; Prevenir vasoespasmos; Controlar los factores que inducen resangrado. El paciente debe permanecer en reposo, en ambiente tranquilo, con elevación de la cabeza en plano horizontal entre 30°-40°. Se calmará la cefalea con analgésicos que no afecten la homeostasia como paracetamol o meperidina. Se aconseja los primeros días el uso de laxantes suaves tipo lactulosa y procinéticos ante la presencia de náuseas o vómitos, y la administración de sedantes tipo benzodiazepinas ante signos de ansiedad o agitación. El empleo rutinario de anticonvulsivantes no está indicado. En la actualidad sólo se emplean estos fármacos en pacientes con antecedentes comiciales o cuando se detectan crisis comiciales en el curso de la HSA. Debe prevenirse la aparición de trombosis venosa profunda.

La prevención del vasoespasmos tiene como eje el empleo precoz de nimodipina. Este fármaco está respaldado por evidencia científica tipo I y se administra a la dosis de 60 mg/4-6 h, dependiendo del grado de estabi-

alidad hemodinámica, por vía oral, o por vía IV 15 a 30 µg/kg/hora, según tolerancia.

En grupos seleccionados de pacientes, grados IV-V de Hunt-Hess, hematomas intraparenquimatosos e hidrocefalia severa, la monitorización continua de la presión intracraneal es aconsejable para evitar lesiones secundarias relacionadas con hipertensión endocraneal o isquemia cerebral global.

La angiografía precoz, antes de las 48 horas y siempre que el paciente esté estable, forma parte del manejo inicial ya que permite, en un alto porcentaje de casos, el diagnóstico etiológico de la HSA y la instauración de la estrategia más oportuna para la exclusión precoz del aneurisma.

Bibliografía

1. Findlay JM and Canadian Neurosurgical Society Practice Guidelines Review Group: Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 161-70.

Complicaciones de la HSA (vasoespasmio, resangrado, hidrocefalia, pérdida cerebral de sodio):

24-76% de los pacientes exhiben vasoespasmio (VS) angiográfico o sonográfico y un 13-30% muestran signos clínicos de VS como alteración de la conciencia o aparición de focalidad neurológica. El VS sintomático puede desarrollar déficit isquémico tardío.

Aunque el VS puede acontecer en cualquier HSA es más frecuente en los grados III de Fisher y en los niveles IV y V de Hunt-Hess. Habitualmente, el VS aparece en el cuarto día teniendo su máxima incidencia en el séptimo día postsangrado. El Doppler transcraneal permite al pie de cama determinar la aparición de VS. Velocidades medias superiores a 120 cm/segundo con un índice de Lindegaard superior a 3 son diagnósticas de VS.

El tratamiento del VS sintomático, aunque su eficacia no haya sido demostrada en estudios controlados, asienta en el empleo de la denominada triple H (hemodilución, hipervolemia, hipertensión) una vez que el aneurisma ha sido excluido de la circulación. Cuando fracasa esta terapéutica el paso siguiente es la angioplastia del vaso espasmodizado, habitualmente con administración simultánea de papaverina intraarterial selectiva, si el paciente no presenta hipertensión intracraneal severa.

El resangrado aparece generalmente durante las dos primeras semanas postsangrado, con un pico de máxima incidencia en las primeras 24 horas, cursando en forma brusca y clínicamente devastadora. El diagnóstico se establece por la TAC. Actualmente se considera que

la mejor profilaxis de esta complicación es la exclusión precoz del aneurisma (primeras 72 horas) mediante radiología intervencionista o cirugía, ya que la tasa de resangrado en los grupos de cirugía diferida se eleva hasta el 30%. El riesgo de resangrado no parece estar en relación con el tamaño del aneurisma pero sí con la gravedad clínica inicial de la HSA, especialmente entre los grados V de Hunt-Hess sometido a ventriculostomía, y en pacientes con hipoagregabilidad plaquetaria. Se ha referido mayor posibilidad de resangrado con picos hipertensivos provocados por maniobras como intubación endotraqueal, aspiración de secreciones, etc. La administración de antifibrinolíticos para prevenir el resangrado es controvertida. 15-27% de los pacientes con HSA desarrollan hidrocefalia aguda en las primeras 72 horas. Mientras algunos recomiendan la ventriculostomía en todos los casos, otros posponen y limitan su empleo indicando su uso en los enfermos que sufren deterioro clínico durante las primeras 24 horas o incrementan los signos radiológicos de ventriculomegalia. Si el paciente está neurológicamente afectado (altos grados de Hunt-Hess) no se demora la ventriculostomía; si la conciencia está preservada la actitud es expectante.

En el curso inicial de la HSA es frecuente observar hiponatremia, la cual no obedece a síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, sino a natriuresis excesiva con hipovolemia secundaria. Este cuadro de hiponatremia, hipovolemia y pérdida importante de sal por orina se ha evidenciado también en otros pacientes neurocríticos denominándose como pérdida cerebral de sodio. Aunque la fisiopatología de este síndrome no está totalmente aclarada, se ha puesto en relación con la liberación de péptidos natriuréticos. El tratamiento de esta complicación incluye la reposición de fluidos isotónicos de acuerdo a las pérdidas, y en ocasiones se precisa el empleo de soluciones hipertónicas.

Bibliografía

1. Mayberg MR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25: 2315-28.

Tercera Parte: Después del ataque cerebral Prevención secundaria: antiagregantes

Sebastián Ameriso

Prevención secundaria en pacientes con accidentes isquémicos transitorios (AIT) o accidentes cerebrovasculares (ACV) de origen arterial:

Han demostrado efectividad la aspirina, ticlopidina, clopidogrel y la combinación aspirina-dipiridamol. La as-

pirina es de primera elección en la mayoría de los pacientes con síntomas cerebrovasculares previos. En pacientes con AIT o ACV la incidencia de recurrencias cerebrovasculares no fatales se redujo en 22%. La dosis óptima de aspirina continúa siendo motivo de controversia, con investigadores que postulan bajas dosis (100mg/día) y aquellos que sugieren dosis mayores (975-1300 mg/día). Es posible que la dosis óptima de aspirina dependa del tipo de ACV.

La ticlopidina y el clopidogrel son moderadamente más efectivas que la aspirina aunque se deben tener en cuenta su mayor costo y la mayor incidencia de complicaciones graves como la leucopenia y la púrpura trombótica trombocitopénica.

El clopidogrel no produce leucopenia. En el ensayo CAPRIE fue levemente más beneficioso que la aspirina. Un grupo de pacientes tratado con clopidogrel desarrolló púrpura trombótica trombocitopénica.

El triflusal, un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa, no prolonga el tiempo de sangría. El ensayo TAPIRSS evalúa la efectividad del triflusal en la prevención secundaria del infarto cerebral.

La anticoagulación oral se reserva a sujetos con estenosis severa de grandes vasos intracraneanos (especialmente en territorio posterior), con persistencia de episodios neurológicos durante la antiagregación, o con AIT a repetición ("crescendo TIA's").

Enfermedad de pequeños vasos intracraneales (infartos lacunares):

En pacientes con síntomas causados por enfermedad de pequeñas arterias o arteriolas cerebrales la aspirina, ticlopidina y clopidogrel constituyen alternativas válidas.

Prevención secundaria en pacientes con AIT o ACV de origen cardioembólico:

El valor de los anticoagulantes orales para la prevención de eventos cerebrovasculares en estos pacientes ha sido claramente establecido. La aspirina puede ser una alternativa aceptable si la warfarina está contraindicada o no existen síntomas cerebrovasculares previos, tromboembolismo previo, hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca congestiva.

Las placas ateromatosas complicadas en el cayado aórtico mayores de 4 mm parecen ser un factor de ries-

go importante de ACV. La historia natural y el manejo antitrombótico adecuado en esta condición son aún inciertos. La anticoagulación oral puede aumentar el riesgo de hemorragia en la placa y subsecuente embolización. La utilidad de los antiagregantes no ha sido definida.

Estados protrombóticos:

Se han descrito fibrinógeno elevado, hematocrito elevado, hiperagregabilidad plaquetaria, policitemia vera, coagulación intravascular diseminada, déficits de proteínas C o S, disfunción o déficit de antitrombina III, resistencia a la proteína C activada y presencia de proteínas circulantes que interfieren con el sistema de coagulación como los anticuerpos antifosfolipídicos (aPL), como factores de riesgo de infarto cerebral. En estos casos se recomiendan los anticoagulantes orales como primera línea de tratamiento en la prevención secundaria. Los pacientes jóvenes con manifestaciones recurrentes podrían requerir terapias más agresivas dirigidas tanto al sistema de coagulación como a los mecanismos inmunes (corticosteroides, inmunosupresores, inmunoglobulinas, plasmaféresis). El ensayo APASS-WARSS estudia la efectividad de la warfarina vs aspirina para el manejo de estos pacientes.

Prevención secundaria en pacientes con AIT o ACV de etiología desconocida:

La mayoría de estos pacientes reciben inicialmente drogas antiagregantes reservándose la anticoagulación oral para aquellos que repiten episodios durante la antiagregación.

Bibliografía

1. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
2. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the Neurological Sciences* 1996; 143: 1-13.
3. Supplement to the Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks. A Statement From the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association (AHA Scientific Statement). *Stroke* 1999; 30: 2502-11.