

FIGURA 55A. 17 Hombre de 44 años, con aumento de anticuerpos anticardiolipina, que presenta oclusión de una rama de la vena retiniana en el ojo izquierdo, problemas de equilibrio progresivos, mala memoria y un deterioro global de su funcionamiento cognitivo. El ecocardiograma muestra un engrasamiento de la válvula mitral sin estenosis importante. La RM potenciada en T2 del cerebro muestra hiperintensidades confluentes en la región periventricular y los ganglios basales, consistentes con isquemia. También existen hiperintensidades bilaterales en el cerebelo, consistentes con infartos. Asimismo, hay cambios isquémicos corticales de forma bilateral en los lóbulos occipitales y en el lóbulo frontal derecho.

Continúa

venooclusiva cerebral causada por trombos, invasión tumoral o AVC asociado con la quimioterapia. Además, la aterotrombosis incrementada por el cáncer, la angioendotelomatosis neoplásica, la compresión arterial por el tumor, la enfermedad oclusiva vascular secundaria a la radioterapia, la angitis intercurrente y la rotura arterial también pueden ser responsables de infarto cerebral en algunos pacientes. El tratamiento consiste en el abordaje del cáncer subyacente. Los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios se utilizan con éxito variable.

El período posparto es un estado de hipercoagulabilidad. De forma característica, las causas arteriales de AVC son más frecuentes durante el embarazo, mientras que las causas venosas de AVC son más habituales durante el puerperio (v. Capítulo 85).

Los anticonceptivos orales producen alteraciones de la pared vascular, con hiperplasia de la íntima. También aumentan la viscosidad sanguínea. En las mujeres que toman anticonceptivos orales se detectan valores bajos de proteína S, de actividad de AT y de cifras de ac-

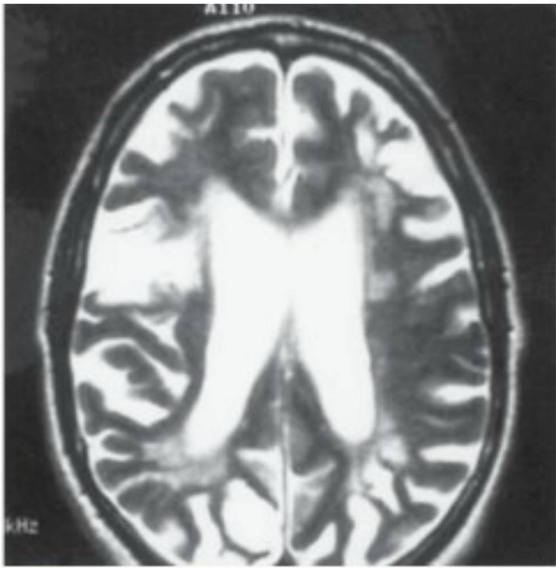


FIGURA 55A.17 cont.

tizador del plasminógeno. También puede observarse un aumento de los valores de fibrinógeno y factores VII y X. La terapia con anticonceptivos orales puede empeorar la hipertensión arterial. Las mujeres que toman anticonceptivos orales tienen un riesgo estimado nueve veces mayor de AVC trombotico. El riesgo aumenta con el tratamiento prolongado, las altas dosis del componente estrogénico, el consumo de cigarrillos, la diabetes concomitante, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la edad superior a los 35 años. Las que utilizan habitualmente anticonceptivos orales tienen un riesgo elevado de AVC. Un estudio mostró que los anticonceptivos orales que contienen 30 (µg de estrógenos presentan un riesgo asociado un tercio menor que los preparados que contienen 50 (µg. La aparición de trombosis venosa intracraneal como complicación de los anticonceptivos orales es bien conocida. Las pacientes que los toman pueden presentar ocasionalmente un AVC causado por un embolismo paradójico asociado con trombosis venosa profunda. Los anticonceptivos orales también aumentan el riesgo de hemorragia subaracnoidea.

Estos fármacos probablemente deberían evitarse en las pacientes con hipertensión arterial. También deben evitarse en las 2 primeras semanas tras el parto. Se debe aconsejar a las mujeres fumadoras mayores de 35 años la elección de otro método anticonceptivo. Como parte de las medidas de prevención primaria del AVC, las mujeres que fuman no deben utilizar anticonceptivos orales.

El síndrome de hiperestimulación ovárica tiene lugar en las mujeres a las que se ha practicado una inducción de la ovulación con clomifeno, gonadotropina humana menopáusica, hormona estimulante del folículo extraída de hipófisis humana y gonadotropina coriónica humana. En este síndrome, existe una retención de líquidos evidente y un estado de hipercoagulabilidad, que se refleja en episodios tromboembólicos. El AVC como consecuencia del síndrome de hiperestimulación ovárica importante es infrecuente, pero grave.

Los problemas tromboembólicos son una complicación no infrecuente del tratamiento hormonal en los transexuales. El infarto cere-

bral se ha presentado como efecto secundario del tratamiento exógeno con estrógenos en los transexuales hombre-a-mujer. De la misma manera, los AIT y los infartos cerebrales pueden seguir a la administración de corticoides anabolizantes para el tratamiento del hipogonadismo y las anemias hipoplásicas. La isquemia cerebral también puede producirse tras el uso de eritropoyetina humana recombinante en el tratamiento de la anemia en los pacientes en hemodiálisis.

El síndrome nefrótico puede ir acompañado de trombosis arterial y venosa, incluyendo la enfermedad oclusiva arterial y venosa cerebral. El AVC isquémico puede ser la manifestación inicial. El mecanismo por el cual el síndrome nefrótico causa hipercoagulabilidad es multifactorial, e incluye la elevación de los niveles de fibrinógeno, de los factores V, VII, VIII y X, trombocitosis, aumento de la agregación plaquetaria, y reducción de los valores de AT y proteína S. El papel exacto de la hiperlipidemia, los corticoides y los diuréticos no se conoce. El síndrome nefrótico debe considerarse un mecanismo contribuyente en muchos pacientes con AVC isquémico y enfermedad renal preexistente. La clave inicial para el diagnóstico es un análisis de orina. La presencia de proteinuria importante y valores séricos de albúmina disminuidos deben orientar rápidamente hacia un estado de hipercoagulabilidad. El tratamiento del tromboembolismo asociado con el síndrome nefrótico consiste en administrar anticoagulantes hasta la solución del problema renal.

La policitemia vera y la trombocitemia primaria o esencial son trastornos clásicamente de pacientes de mediana edad o de edad avanzada. La policitemia vera se caracteriza por un aumento de la masa de células rojas, con una saturación de oxígeno arterial normal. Los pacientes presentan cianosis rojiza y prurito no doloroso, hipertensión, esplenomegalia, hemoglobina elevada, hematocrito alto, trombocitosis, leucocitosis y valores de B₁₂ elevados en suero. Clásicamente, la médula ósea es hiper celular. La policitemia secundaria puede tener lugar en asociación con hemangioblastoma cerebral, hepatoma, hipernefoma, fibromas uterinos, quistes renales benignos, exposición al monóxido de carbono, y administración de andrógenos. El flujo cerebral está reducido, y la hemorragia cerebral o la trombosis arterial y venosa pueden complicar el cuadro. La mayoría de los problemas intracraneales son de origen trombotico, y afectan principalmente a las grandes arterias cerebrales. El riesgo de AVC es paralelo a los valores de hemoglobina: cuanto más elevadas son las cifras de hemoglobina y hematocrito, mayor es el riesgo de AVC. Son bien conocidos en los pacientes con policitemia vera, síntomas como dolor de cabeza, sordera, vértigo, tinnitus, trastornos visuales, AIT carotídeos y vertebrobasilares, corea y empeoramiento cognitivo fluctuante. El infarto de la médula espinal es una complicación infrecuente. La disminución cautelosa del hematocrito es una medida terapéutica aceptable. Dado el riesgo potencial de hemorragia intracraneal como complicación, la aspirina debe usarse con mucha precaución.

En la trombocitemia primaria o esencial las complicaciones hemorrágicas o tromboticas cerebrales no son infrecuentes. Los pacientes pueden presentar esplenomegalia, diátesis hemorrágica mucocutánea, recuento de plaquetas elevado persistente, en general por encima de 1.000.000/pl, plaquetas gigantes, e hiperplasia de los megacariocitos de la médula ósea. Las complicaciones neurológicas son frecuentes. Dolor de cabeza, sordera, amaurosis fugax y AIT cerebrales son relativamente frecuentes. La trombosis arterial cerebral causada por trombos de plaquetas y fibrina es una complicación infrecuente, pero grave, de la trombocitemia. El edema de papila secundario a la trombosis venosa cerebral puede ser una complicación en los pacientes cuyos valores de plaquetas no se han controlado. También se han descrito infartos cerebrales en los pacientes con

trombocitemia secundaria a anemia ferropénica. La anemia ferropénica, con o sin trombocitosis, también se halla implicada como causa de trombosis intraluminal de la arteria carótida, trombosis venosa intracraneal y hemorragia intracraneal (Hartfield et al, 1997). La trombocitosis es frecuente tras una esplenectomía, pero no parece comportar un mayor riesgo de tromboembolismo. No obstante, la trombocitosis reactiva tras cirugía de derivación cardiopulmonar puede estar implicada como causa de AVC en el período tardío de recuperación tras la cirugía. El papel de la trombocitosis de rebote en el AVC isquémico en los alcohólicos graves es incierto. El tratamiento de la trombocitemia primaria incluye hidroxiaurea, plaquetoféresis, interferón alfa recombinante y aspirina. En los pacientes con trombocitosis asociada a anemia ferropénica está indicada la corrección vigorosa de la anemia.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una alteración adquirida de las células madre caracterizada por anemia hemolítica importante y hemosiderinuria. Una complicación temible es la trombosis venosa cerebral. La trombosis de las venas cerebrales principales o de los senos duros es una de las causas de muerte más frecuentes. Los episodios trombóticos agudos que afectan a las venas cerebrales pueden tratarse con agentes trombolíticos (si no están contraindicados) o con terapia anticoagulante. Se está estudiando el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con altas dosis de ciclofosfamida y factor estimulante de las colonias de granulocitos.

La diabetes mellitus es un factor de riesgo conocido para AVC isquémico. La diabetes asociada con hipertensión arterial o con hiperlipidemia aumenta notablemente el riesgo de AVC. Diversas alteraciones plaquetarias, reológicas, de la coagulación y fibrinolíticas pueden desempeñar un papel en la patogénesis del AVC en los pacientes diabéticos. Al parecer, múltiples trastornos hemorreológicos participan en el desarrollo de la enfermedad microvascular diabética y pueden contribuir a los problemas isquémicos vasculares cerebrales. Entre las alteraciones hemorreológicas que producen un aumento de la viscosidad sanguínea se hallan el aumento de los valores de fibrinógeno, la elevación del hematócrito, el aumento de los factores V y VII, el aumento de la agregación plaquetaria, el aumento de la adhesión plaquetaria, la liberación de p-tromboglobulina aumentada, la disminución de la deformabilidad de las células rojas, y la disminución de la actividad fibrinolítica.

La trombocitopenia inducida por la heparina puede causar una elevada morbilidad y mortalidad por complicaciones trombóticas. La terapia con heparina puede inducir dos tipos de trombocitopenia. La que se observa con mayor frecuencia es la trombocitopenia inducida por la heparina de tipo I, que es una entidad leve y benigna, con recuento de plaquetas de aproximadamente 100.000 por pl. Esta trombocitopenia tiende a aparecer de forma precoz y se resuelve espontáneamente. Las complicaciones son infrecuentes. El tipo II es un efecto secundario del tratamiento con heparina, más grave, aunque infrecuente (< 3% con heparina no fraccionada y < 1% con heparina de bajo peso molecular), de instauración tardía (5-15 días tras la administración de heparina). Una alteración inmunitaria caracterizada por valores elevados de IgG e IgM asociadas con plaquetas aumenta el riesgo de complicaciones trombóticas arteriales y venosas que pueden afectar al cerebro, corazón y extremidades. La muerte es frecuente, y las complicaciones hemorrágicas son raras. A diferencia de las PTT inmunitarias inducidas por fármacos, en las trombocitopenias inducidas por heparina con trombosis no aparecen petequias. La prevención es de suma importancia, y requiere una reducción óptima del tiempo de exposición a la heparina a menos de 5 días siempre que sea posible, y una determinación diaria del recuento de plaquetas durante

la administración de la heparina. El tratamiento requiere la interrupción inmediata de la heparina. Si aún es precisa la terapia con anticoagulantes, debe considerarse el uso de danaparoides, hirudina recombinante o argatroban.

Los valores elevados de homocisteína en plasma son un factor de riesgo independiente de enfermedad aterosclerótica. Los pacientes con cifras elevadas de homocisteína en plasma tienen una mayor posibilidad de enfermedad oclusiva de las arterias carótidas extracraneales, arterias cerebrales y lechos vasculares periféricos y coronarios, en comparación con la población general. El diagnóstico de hiperhomocisteinemia puede establecerse demostrando valores basales elevados en plasma de homocisteína o valores elevados después de una carga de metionina. La reducción de las cifras de homocisteína en plasma requiere suplementos de folato, vitamina B₆ y vitamina B₁₂. El estudio Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) no consiguió demostrar ningún beneficio de los suplementos de complejo B para prevenir el AVC recurrente; sin embargo, se observó una ausencia similar de beneficio para la cardiopatía coronaria (Lonn et al, 2006; Toole et al, 2004). El estudio VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) continúa como ensayo internacional para investigar los beneficios de la reducción de homocisteína en el AVC isquémico. La homocistinuria se ha tratado anteriormente en este capítulo, en el apartado «Trastornos diversos y hereditarios».

Drepanocitosis

La enfermedad vascular cerebral es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la anemia de células falciformes. En los pacientes con anemia de células falciformes (hemoglobina SS [HbSS]), se manifiesta como AVC en los niños y como hemorragia intracerebral y subaracnoidea en los adultos. Las formas de presentación más frecuentes de los AVC en los pacientes con anemia de células falciformes son las hemiparesias, las crisis epilépticas, las alteraciones del lenguaje o visuales y el coma. El deterioro cognitivo puede ser el resultado de infartos silentes. El coma es más sugestivo de hemorragia intracraneal que de infarto cerebral. Los pacientes de mayor riesgo de AVC son los que presentan una anemia grave (HbSS), recuentos de reticulocitos más elevados y valores de hemoglobina F más bajos. La anemia de células falciformes conduce a hiperviscosidad en la microcirculación. Con bajas presiones de oxígeno, los eritrocitos que contienen hemoglobina S adoptan una apariencia falciforme. Se produce un aumento de la viscosidad en los vasos pequeños, con microinfartos resultantes que afectan a distintos órganos. Aunque hay evidencia patológica de que la oclusión microvascular y el espesamiento causado por la deformación tienen lugar en el cerebro, los hallazgos clínicos y de neurodiagnóstico indican enfermedad oclusiva de grandes arterias (hiperplasia de la íntima con trombosis sobreañadida), que afecta a las arterias intracraneales principales y con frecuencia implica a las zonas límites entre los territorios de las arterias cerebrales principales y la sustancia blanca profunda subyacente. Los infartos son más frecuentes en el territorio limítrofe entre la ACA y la ACM. La anemia de células falciformes origina con frecuencia un patrón angiográfico similar al moyamoya. También puede ir acompañada de infarto cerebral trombótico, enfermedad cerebral venosa oclusiva, o hemorragia subaracnoidea, intracerebral o intraventricular. Una hemorragia intracraneal tardía puede seguir a un infarto cerebral, y se ha descrito como complicación del trasplante de médula ósea. El infarto de médula espinal es muy infrecuente. Los síntomas neurológicos pueden precipitarse por la hipoxia, la sepsis, la deshidratación o la acidosis.

La evaluación del AVC del paciente con anemia de células falciformes debe ser cuidadosamente individualizada. El recuento de células sanguíneas, la extensión de sangre periférica, la electroforesis de la hemoglobina y la prueba de drepanocitosis son esenciales. La RM, ARM y el Doppler transcraneal son estudios valiosos en los pacientes con anemia de células falciformes. El Doppler transcraneal es útil en la detección de vasculopatía intracraneal, y puede hacer posible la detección de pacientes de más alto riesgo de infarto cerebral y la instauración del tratamiento antes del AVC. La angiografía cerebral puede realizarse de forma segura con el uso de medios de contraste de baja osmolaridad, tras una exsanguinotransfusión parcial, para evitar complicaciones asociadas con el producto de contraste. El Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia evaluó a niños con anemia de células falciformes sin historia de AVC (Adams et al, 1998). Se practicó ecografía Doppler transcraneal de cribado en los niños. El estudio fue interrumpido prematuramente por el National Heart, Lung and Blood Institute tras producirse 11 AVC (10 infartos cerebrales y una hemorragia) en el grupo estándar, frente a sólo un AVC isquémico en el grupo transfundido. El mantenimiento de la hemoglobina S por debajo del 30% fue efectivo en la reducción del riesgo de infarto cerebral en los niños con anemia de células falciformes (Pegelow et al, 1995). Son necesarias hidratación meticulosa, oxigenación adecuada y analgesia. La sobreproducción de hierro puede prevenirse mediante la quelación subcutánea con deferoxamina. Si se detecta ronquido como un factor de riesgo en los pacientes con anemia de células falciformes, puede estar indicado un abordaje más enérgico a la obstrucción de la vía aérea superior, incluyendo la cirugía.

Púrpura trombótica trombocitopénica

La PTT es una alteración de la microcirculación de causa indeterminada que puede ser mortal; se caracteriza por fiebre, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica microangiopática, disfunción renal y signos neurológicos fluctuantes. La PTT es muy infrecuente, con una incidencia descrita de un caso por millón de personas al año. La mayoría de los casos son idiopáticos, pero la PTT también puede estar causada por la exposición a ciertos fármacos o puede asociarse con el embarazo o con el período posparto, alteraciones del tejido conjuntivo, endocarditis infecciosa o neoplasias. La respuesta patológica está causada por la diseminación de microtrombos hialinos en la microcirculación. La sintomatología neurológica es momentánea. Los pacientes presentan con frecuencia dolor de cabeza, trastornos visuales, parestias de pares craneales, delirium, crisis epilépticas, afasia, parestia y coma. El tratamiento consiste en la infusión de plasma fresco congelado, plasmaféresis, corticoides y antiagregantes plaquetarios solos o en combinación. Si el recambio de plasma fracasa, puede practicarse la esplenectomía combinada con el tratamiento con corticoides y vincristina intravenosa.

INFARTOS DE CAUSA INDETERMINADA

A pesar de los extensos estudios realizados, en un porcentaje considerable de personas con AVC isquémico no se puede identificar un factor causal. Este porcentaje es posiblemente más elevado en los pacientes menores de 45 años. Algunos de estos AVC isquémicos pueden ser el resultado de episodios asintomáticos de fibrilación auricular paroxística; los análisis electrofisiológicos pueden ser útiles en estos casos. El papel de la trombofilia también es poco conocido y precisa una investigación más detallada en pacientes seleccionados.

El riesgo de AVC recidivante de causa indeterminada parece ser algo menor que el de los AVC de otros tipos.

EXPLORACIONES ESENCIALES EN PACIENTES CON RIESGO DE ACCIDENTES VASCULARES

La evaluación diagnóstica de todos los pacientes con un AIT o AVC isquémico en evolución incluye un hemograma con recuento diferencial de leucocitos y plaquetas, velocidad de sedimentación globular (VSG), tiempo de protrombina (TP), TTPa, glucosa plasmática, urea, creatinina sérica, análisis de lípidos y colesterol, análisis de orina y ECG de 12 derivaciones. Deben considerarse la radiografía de tórax y serologías de la sífilis en las circunstancias adecuadas.

Técnicas de neuroimagen

También se practica una TC craneal sin contraste en todos los pacientes, para detectar hemorragia o masas intracraneales que puedan presentarse como un AIT o un AVC. La RM, cuando esté disponible, puede sustituir a la TC craneal porque las secuencias de RM de difusión, perfusión o eco de gradiente pueden detectar rápidamente lesiones precoces isquémicas y hemorrágicas, y también describir la cantidad de tejido en riesgo (la «penumbra isquémica»). Aproximadamente el 10-40% de los pacientes con AIT presentan evidencia de infarto cerebral en la TC, mientras que del 40 al 60% de los pacientes con un AIT tiene signos de lesión isquémica en estudios de RM DW (Ay et al, 2002; Kidwell et al, 1999). Es muy importante detectar signos precoces de AVC isquémico en el territorio de la ACM en la TC, como la pérdida de diferenciación sustancia gris-sustancia blanca, borramiento de surcos, borramiento de la cisura de Silvio e hipodensidad del núcleo lenticular. La porción horizontal de la ACM es hiperdensa algunas veces en la TC sin contraste (signo de la ACM densa) antes de que el infarto sea visible (Fig. 55 A. 18). Este hallazgo es indicativo de trombosis u oclusión embólica de la ACM. El signo de la ACM hiperdensa precede con frecuencia a un infarto cortical amplio, pero no siempre es un indicador de mal pronóstico. La RM y la ARM intracraneal y extracraneal mejoran la posibilidad de localizar un AVC agudo, y proporcionan un método no invasivo importante para evaluar los cambios patológicos que tienen lugar tras un AVC isquémico (Figs. 55A. 19 y 55A.20). La RM es superior a la TC en la isquemia cerebral. La sensibilidad de la RM en la diferenciación del infarto y otras lesiones del tejido sano depende principalmente de los cambios en los tiempos de relajación tisular T1 y T2, que están relacionados con el contenido de agua de los tejidos. La RM de difusión potenciada permite la detección precoz de la isquemia aguda cerebral, a la vez que la diferenciación del AVC agudo del crónico. En las primeras 24 horas después de un AVC isquémico agudo, puede existir un desequilibrio difusión/perfusión en hasta el 70% de los pacientes, isquemia completa en el 10-20%, y un patrón de reperfusión en el 10-15%.

Aunque la fiabilidad de las imágenes de perfusión/difusión en la RM del tejido cerebral para la instauración de tratamiento trombolítico todavía está por determinar, estudios recientes sugieren que las divergencias en la difusión/perfusión son indicativas de riesgo cerebral (Mathews et al, 2001; Warach y Wardlaw, 2005). La TC de perfusión es otra modalidad para identificar déficits de perfusión que pueden ser útiles en el AVC agudo cuando la RM de difusión/perfusión es técnicamente imposible (p. ej., si el paciente lleva un marcapasos cardíaco) o no está disponible.

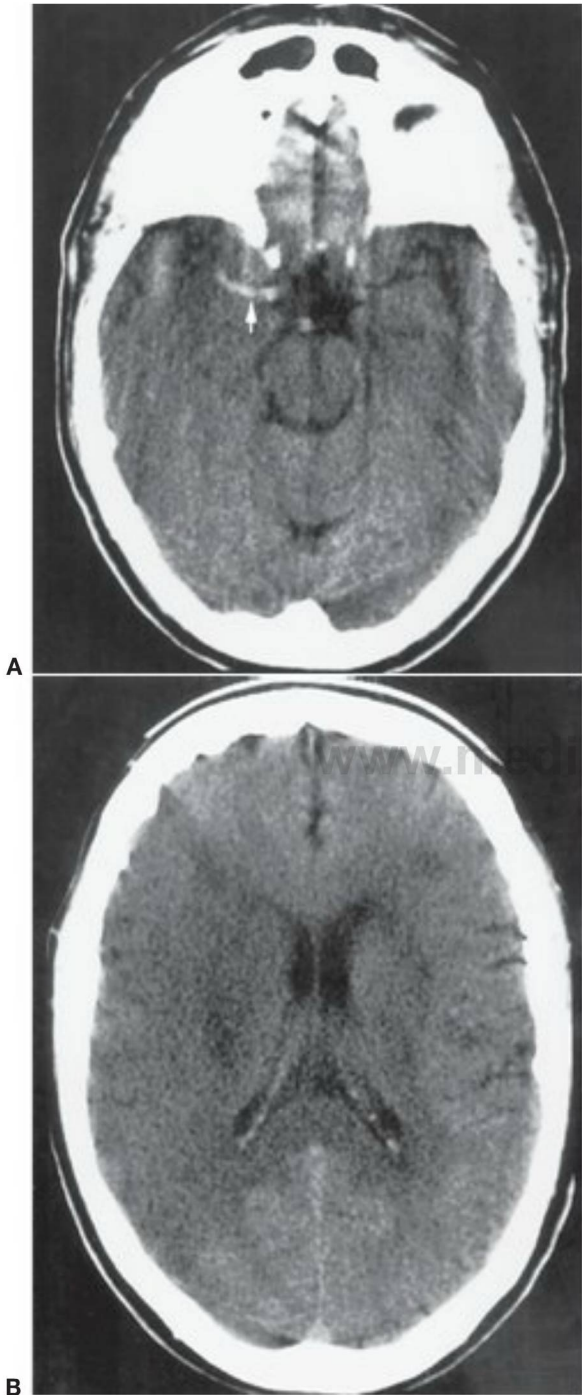


FIGURA 55A. 1 8 Tomografía computarizada sin contraste que muestra (A) un signo de la arteria cerebral media (ACM) derecha densa (flecha) en el segmento M1 y (B) un infarto completo en el territorio de la ACM derecha. (Cortesía de Vincent Mathews, MD.)

El énfasis en el cribado se halla en las pruebas no invasivas, incluyendo la ecografía Doppler, el estudio en modo B, el estudio dúplex y el Doppler transcraneal (v. Capítulo 36D). En los estudios de ecografía Doppler dúplex, la sensibilidad para la detección de estenosis de más del 50% del diámetro oscila desde el 87 al 96%, y la especificidad, desde el 81 al 96%. Los clínicos, no obstante, han de ser conscientes de las limitaciones de las técnicas ecográficas. Una estenosis grave o una oclusión arterial no pueden determinarse con seguridad mediante ecografía. Estos métodos también pueden fallar en la detección de trombos intraluminales o pequeñas placas ateroscleróticas, y algunas lesiones se hallan anatómicamente fuera del alcance del estudio. La ecografía con Doppler transcraneal ayuda en la evaluación de las velocidades del flujo sanguíneo y la permeabilidad de las arterias cerebrales principales, y en la identificación de señales de alta intensidad de microembolias transitorias. La ecografía con DTC es limitada, porque ofrece señales adecuadas de sólo el 80% de los pacientes, y la técnica depende en gran medida del técnico que la realice. Recientemente, se ha sugerido que la ecografía transcraneal terapéutica simultánea con fármacos trombolíticos mejora la lisis de coágulos en el AVC isquémico agudo (Alexandrov et al, 2004).

Evaluación cardíaca del paciente con un accidente vascular cerebral

Las investigaciones para determinar si los émbolos son de procedencia cardíaca son necesarias en circunstancias seleccionadas. Los métodos de imagen cardíaca no invasivos han aumentado la capacidad de diagnosticar y valorar una variedad de afecciones cardíacas, muchas de las cuales se han implicado como posibles causas de AIT y AVC. Estas técnicas de imagen difieren ampliamente en la información que proporcionan sobre la morfología, la función y el estado metabólico del corazón. En la mayoría de instituciones se utiliza habitualmente la ecocardiografía bidimensional para detectar trombos en el ventrículo izquierdo, con inyección de suero salino agitado u otros medios de contraste para detectar comunicaciones cardíacas derecha a izquierda. La morfología de los trombos predice su potencial embólico; los trombos del ventrículo izquierdo que tienen un aspecto protruyente y móvil en la ecocardiografía tienen más probabilidades de producir émbolos. La sensibilidad de la ecocardiografía bidimensional en la detección de trombos en el ventrículo izquierdo varía del 77 al 92%; la especificidad se halla entre el 84 y el 94%, y el valor predictivo es del 79%.

Los pacientes con fibrilación auricular tienen posibilidades de desarrollar trombos arteriales causados por la estasis sanguínea en la aurícula izquierda o por apéndices de la aurícula izquierda. Los trombos auriculares no siempre son bien visualizados en los estudios de rutina. La aurícula izquierda, en particular sus apéndices, con frecuencia son difíciles de visualizar mediante ecografía en modo M. Los trombos de la aurícula izquierda pueden detectarse satisfactoriamente mediante ecocardiografía bidimensional, pero la sensibilidad y la especificidad de esta técnica son difíciles de valorar. La ecocardiografía transesofágica (ETE) sigue siendo el método de referencia para identificar fuentes cardíacas de émbolos. Debido a que es algo invasiva, la ETE se utiliza en individuos seleccionados, especialmente cuando las técnicas transtorácicas son inadecuadas para la evaluación de prótesis mitral y aórtica o vegetaciones en las válvulas; cuando se precisa una mejor visualización de los apéndices de la aurícula izquierda o del tabique interauricular, o cuando se sospecha que haya comunicación derecha-izquierda, contraste espontáneo en la aurícula izquierda o aterosclerosis aórtica. Algunos investigadores recomien-

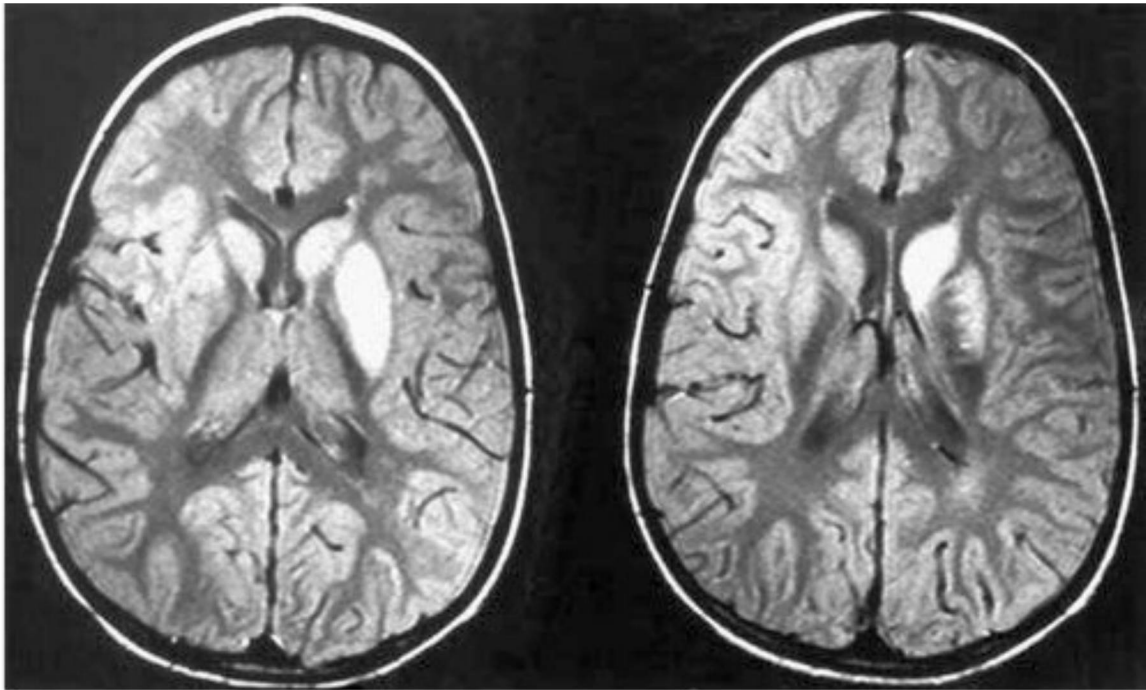


FIGURA 55A.19 Resonancia magnética por densidad protónica que muestra áreas de aumento de la intensidad de la señal que afectan a la cabeza del núcleo caudado izquierdo y al núcleo lenticular izquierdo, consistentes con infarto. La porción interna del globo pálido está respetada.

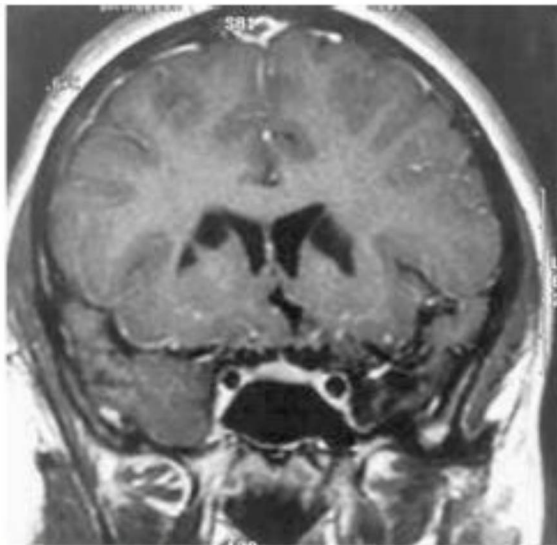


FIGURA 55A.20 Resonancia magnética coronal potenciada en T1 con contraste, de un joven de 14 años que muestra Infartos bilaterales recurrentes en el territorio de la arteria de Heubner, con afectación de la cabeza del núcleo caudado y la extremidad anterior de la cápsula interna. (Cortesía de Vincent Mathews, MD.)

dan rutinariamente la monitorización ECG continua durante 24 horas (Holter), porque la presencia de fibrilación auricular paroxística cambiará el tratamiento. La telemetría cardíaca de rutina en el período agudo del AVC puede mostrar alteraciones paroxísticas imprevistas del ritmo cardíaco, y se ha convertido en un elemento básico de la mayoría de unidades de AVC agudo.

Angiografía cerebral

La mayoría de los pacientes con AIT o AVC presenta aterosclerosis vascular cerebral. La exploración de elección para la valoración de la extensión de la enfermedad vascular sigue siendo la angiografía convencional o la angiografía digital por sustracción. Ambos métodos pueden determinar con precisión el tamaño y la localización de las lesiones ateroscleróticas y ayudar en la valoración de la vascularización, detectando tanto las lesiones arteriales como la circulación colateral.

La angiografía basada en el catéter cervicocerebral no está exenta de complicaciones, y su uso va disminuyendo a medida que mejora la calidad de la ARM. La principal desventaja de la ARM es que sobreestima el grado de estenosis debido al flujo turbulento. Aunque los riesgos asociados de la angiografía cerebral han ido disminuyendo gradualmente, el riesgo de alguna complicación es aproximadamente del 1 al 5%, la mitad de los cuales son hematomas de poco tamaño. El riesgo de disfunción neurológica permanente es del 0,2%, y el riesgo de muerte se ha estimado en el 0,05%. La ATC es otra alternativa útil a la angiografía cerebral y la ARM. Si bien es precisa en comparación con la ARM, y menos invasiva que la angiografía convencional, el vo-

lumen de contraste utilizado en la ATC, los límites del artefacto óseo en los segmentos pétreo y cavernoso del cráneo y las necesidades posprocesado de la generación de imágenes han retrasado su expansión.

La angiografía cerebral convencional basada en el catéter aún está indicada en algunas circunstancias, especialmente cuando el diagnóstico es dudoso, y sigue siendo la base de intervenciones vasculares cerebrales seguras y satisfactorias, como la administración de trombólisis intraarterial para tratar el AVC isquémico y la angioplastia y el *stent* extracraneal e intracraneal. Cuando la evaluación de un paciente no consigue confirmar el diagnóstico, puede recomendarse la angiografía para distinguir entre enfermedad oclusiva vascular cerebral aterosclerótica y vasculopatías no ateroscleróticas, como DFM, disecciones arteriales cervicocefálicas y enfermedad de moyamoya, además de aneurismas intracraneales o malformaciones vasculares (Fig. 55A.21).

La angiografía está indicada cuando se plantea el tratamiento quirúrgico. Es importante una visualización completa de la vascularización extracraneal e intracraneal una vez que los candidatos a cirugía se han identificado, aunque muchos médicos confían cada vez más en técnicas multimodales no invasivas intracraneales y extracraneales (ATC +/-ARM +/- ecografía carotídea) para la evaluación preoperatoria de candidatos de endarterectomía carotídea. También está indicada cuando existen dudas diagnósticas que afectan a la instauración de un tratamiento; por ejemplo, la angiografía puede ser de utilidad en los casos en los que la diferenciación entre AIT y AVC carotídeo o vertebrobasilar es dudosa únicamente con la valoración clínica.

PREVENIR LA RECURRENCIA DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL: TRATAMIENTO MÉDICO

Actualmente, las medidas generales, incluyendo el control de los factores de riesgo asociados, como hipertensión, hiperlipidemia, consu-

mo de tabaco y uso de fármacos antitrombóticos (antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes), antihipertensores y estatinas, son el principal pilar de la terapia médica para la prevención del AVC. Una amplia proporción de AVC puede evitarse mediante el control de la presión arterial, el tratamiento de la fibrilación auricular y el abandono del tabaco.

Antiagregantes plaquetarios

La evidencia de algunos estudios clínicos favorece el uso de antiagregantes plaquetarios como tratamiento de primera línea en los pacientes de alto riesgo de AVC (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Estos fármacos están indicados para la prevención secundaria del AVC. No hay evidencia que apoye el uso de la aspirina en la prevención primaria del AVC entre la población de mediana edad y bajo riesgo. Los resultados de ensayos de prevención primaria no apoyan el uso del ácido acetilsalicílico para la prevención primaria del AVC (Hebert y Hennekens, 2000; Patrono et al, 2001). Sin embargo, la administración de 81 mg de ácido acetilsalicílico cada 2 días fue eficaz en la prevención primaria del AVC en las mujeres de edad avanzada. Aunque la aspirina no demostró un efecto protector a largo plazo en 372 pacientes asintomáticos con soplos carotídeos y estenosis superior al 50% con ecografía doble, muchos médicos continúan utilizándola en la estenosis asintomática o los soplos carotídeos, con la idea de que puede ser eficaz. Los datos acerca de la hemorragia intraplaca causada por los antiagregantes plaquetarios son contradictorios.

La aspirina, el fármaco más antiguo y más utilizado sin receta médica en el mundo, es el estándar de terapia médica para la prevención del AVC en los pacientes con isquemia cerebral transitoria, así como para reducir el riesgo de AVC recidivante y AVC postoperatorio tras endarterectomía carotídea (EAC). La aspirina es eficaz, de bajo coste y segura si se inicia el tratamiento en las 48 horas siguientes al AVC isquémico agudo (Chinese Acute Stroke Trial, 1997; International Stroke Trial Collaborative Group, 1997). Los metaanálisis han demostrado que la aspirina reduce el riesgo combinado de AVC, infarto de miocardio y muerte vascular aproximadamente en un 25%. La dosis óptima de aspirina todavía es una fuente de controversia entre los neurólogos. El margen tolerable se halla en dosis que oscilan entre 50 y 1.300 mg de aspirina. Se cree que la aspirina también es eficaz en dosis bajas de hasta 30 mg al día.

El mecanismo de acción de la aspirina es la inhibición irreversible de la función plaquetaria por inactivación de la ciclooxigenasa. El efecto antiagregante se produce en la primera hora de su administración. La aspirina también tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, y puede aumentar la actividad fibrinolítica hasta 4 horas después de su administración. El principal efecto secundario de la aspirina son las molestias gástricas. La hemorragia gastrointestinal tiene lugar en un 1 al 5% de casos.

En el Aspirin in Carotid Endarterectomy (ACE) Trial, 2.849 pacientes programados para EAC fueron escogidos aleatoriamente para comparar los beneficios de la aspirina con dosis bajas (81-325 mg al día) con los de la aspirina con dosis altas (650-1.300 mg/día). Los principales objetivos del ACE Trial fueron el AVC, el infarto de miocardio y la muerte. Tres meses después de la cirugía, el riesgo de AVC, infarto de miocardio y muerte fue del 6,2% en el grupo con aspirina con bajas dosis, frente al 8,4% en el grupo con aspirina con dosis altas. La diferencia fue menor cuando se evaluó sólo el AVC o la muerte como objetivo (Taylor et al, 1999). Sin embargo, no era un estudio de prevención secundaria de AVC. En vez de ello, era un



FIGURA 55A.21 Mujer de 43 años, con una historia de hipertensión, hipercolesterolemia y consumo de tabaco que presenta hemiparesia del lado derecho. La angiografía cerebral muestra una oclusión de la arteria carótida interna izquierda justo después de su bifurcación. Existe una reconstitución parcial a través de colaterales etmoidales.

estudio de reducción del riesgo perioperatorio en los pacientes con estenosis de la arteria carótida sintomática o asintomática.

La ticlopidina y el clopidogrel son estructuralmente tienopiridinas que tienen efectos antiplaquetarios. La ticlopidina reduce el riesgo relativo de muerte o AVC no mortal en un 12% en comparación con la aspirina. La ticlopidina actúa principalmente por inhibición irreversible de las vías de la adenosina 5' difosfato de la membrana plaquetaria. La ticlopidina también reduce los valores de fibrinógeno en plasma y aumenta la deformabilidad de los eritrocitos. La dosis recomendada de ticlopidina es de 250 mg dos veces al día. La ticlopidina presenta más efectos adversos que la aspirina, incluyendo diarrea, náuseas, dispepsia y exantema. Estos efectos secundarios suelen producirse a los primeros pocos meses del tratamiento. La dosis puede reducirse temporalmente para disminuir los efectos durante unas semanas, y luego aumentarla de nuevo a 250 mg dos veces al día, tomándola con las comidas. Una reacción adversa más preocupante es la neutropenia reversible, que se observa en el 2,4% de casos, y es grave en el 0,85%. Esta reacción puede detectarse en los primeros 3 meses del tratamiento y, por esta razón, es preciso realizar un hemograma completo cada 2 semanas durante este período. Es preciso interrumpir el tratamiento si el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 1.200/jil. Raramente pueden aparecer trombocitopenia y PTT. Se ha descrito un caso de PTT por cada 2.000 a 4.000 pacientes tratados con ticlopidina, por lo que el riesgo de PTT con este fármaco es de los más altos descritos. Un análisis *post hoc* sugirió que la ticlopidina se asociaba con un mayor beneficio en no blancos, mujeres, pacientes con isquemia vertebrobasilar, pacientes cuyo episodio inicial se produjo durante el tratamiento con otros antitrombóticos, como el ácido acetilsalicílico, y pacientes sin estenosis de arteria carótida de alto grado, pero datos del African-American Antiplatelet Stroke Prevention Study (AAASPS) han puesto en entredicho el beneficio global de la ticlopidina. En el AAASPS, 650 mg/día de ácido acetilsalicílico tuvieron menos efectos adversos en comparación con la ticlopidina, y realmente se observó una tendencia hacia el beneficio del ácido acetilsalicílico (Gorelick et al, 2003).

El estudio Clopidogrel frente a Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events valoró la eficacia relativa del clopidogrel (75 mg diarios) y la aspirina (325 mg diarios) en la reducción de la incidencia de AVC isquémico, infarto de miocardio o enfermedad aterosclerótica periférica sintomática. El resultado de este estudio mostró que el clopidogrel era discretamente más eficaz (reducción del riesgo relativo del 8,7%) que la aspirina en la reducción del riesgo combinado de AVC isquémico, infarto de miocardio y muerte vascular en los pacientes con enfermedad aterosclerótica. El clopidogrel es un antagonista del receptor plaquetario del difosfato de adenosina. Globalmente, la tolerancia del clopidogrel fue excelente, sin más incidencia de neutropenia y con menos incidencia de hemorragia gastrointestinal y de úlcera péptica, gástrica o duodenal, en comparación con la aspirina.

Bennett et al (2000) estudiaron la asociación del clopidogrel con PTT en 11 pacientes. En la mayoría de ellos, el clopidogrel había sido utilizado durante menos de 14 días antes de la aparición de la PTT. Algunos pacientes estaban tomando otros fármacos concomitantes, incluyendo estatinas en 5 pacientes, atenolol en 3 y ciclosporina en uno. Aún está por ver cómo afectará esta posible complicación grave y potencialmente fatal al uso del clopidogrel (Bennett et al, 2000). La tasa de diarrea, exantema y prurito es mayor con el clopidogrel que con la aspirina (Clopidogrel frente a Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events [CAPRIE] Steering Committee, 1996). Datos posteriores del estudio Clopidogrel in Unstable Angina

to Prevent Recurrent Events (CURE) sugirieron que una combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico en dosis de entre 75 mg y 325 mg/día fue superior a la monoterapia con ácido acetilsalicílico (Yusuf et al, 2001). En este estudio de pacientes con síndromes coronarios agudos, se observó una reducción global del riesgo relativo del 20% de AVC, IM y muerte cardiovascular. Para el AVC solo, la reducción del riesgo relativo fue del 14%, pero la diferencia absoluta fue sólo del 0,2%, porque se produjeron pocos AVC en esta población de estudio. Sin embargo, el estudio CURE condujo a un método en el que clopidogrel y ácido acetilsalicílico se utilizaban con frecuencia para cualquier episodio cardiovascular, incluido el AVC. Posteriormente, en el ensayo Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients (MATCH), que comparaba clopidogrel más 75 mg/día de ácido acetilsalicílico con clopidogrel en monoterapia, se observó una diferencia no significativa en el beneficio con el tratamiento combinado. La reducción del riesgo relativo del tratamiento combinado en el ensayo MATCH fue sólo del 6,4% ($p = 0,244$) (Diener et al, 2004). Es interesante destacar que el tratamiento combinado en el ensayo MATCH se asoció con una tasa del 4,5% de acontecimientos mayores y potencialmente mortales en comparación con el 1,9% con clopidogrel en monoterapia, y este resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,0001$). Resultados recientemente publicados del ensayo Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance (CHARISMA) confirmaron que el tratamiento combinado con clopidogrel no fue superior a la monoterapia en la prevención primaria o secundaria de acontecimientos cardiovasculares. En este estudio se compararon 75 mg/día de clopidogrel más ácido acetilsalicílico (75-162 mg/día) con ácido acetilsalicílico solo (75-162 mg/día) en 15.603 pacientes (Bhatt et al, 2006). La reducción global del riesgo relativo (RR) fue del 7,1%, no significativa, ($p = 0,22$) para IM, AVC o muerte cardiovascular. Para el criterio de valoración de todos los AVC, fue de 0,8 ($p = 0,05$), con una reducción similar, pero no estadísticamente significativa, para el AVC isquémico. Se observó una reducción del riesgo similar en pacientes con historia de AVC, pero tampoco fue estadísticamente significativa. Igual que en el ensayo MATCH, los pacientes en tratamiento combinado del ensayo CHARISMA tuvieron un riesgo mayor de complicaciones hemorrágicas. Este resultado tuvo una significancia al límite de hemorragia mayor y una significancia estadística para la hemorragia moderada. Sigue sin determinarse la adecuación del tratamiento antiplaquetario dual con clopidogrel y ácido acetilsalicílico. Es difícil establecer una comparación directa entre el estudio CURE y el ensayo MATCH, porque no se especificó el grado de control hipertensivo en el ensayo MATCH y había muchos más hipertensos y diabéticos en este ensayo, lo que podía explicar potencialmente el mayor número de acontecimientos adversos de este último estudio. Se están realizando otros estudios sobre clopidogrel y ácido acetilsalicílico después de un AVC. Incluyen estudios de administración precoz de terapia dual a las 12 a 24 horas de un AVC menor o AIT (FASTER, CASTIA), un estudio de terapia dual frente a warfarina en el ateroma del cayado aórtico después de un episodio embólico (ARCH) y un estudio de terapia antiplaquetaria dual frente a 325 mg/día de ácido acetilsalicílico, y control energético de la presión arterial frente a terapia antihipertensiva convencional en los pacientes con una enfermedad isquémica de pequeños vasos demostrada por RM (SPS3) (Hankey, 2004).

El dipiridamol es un inhibidor cíclico de la nucleótido fosfodiesterasa que aumenta los valores del monofosfato de adenosina cíclico. El European Stroke Prevention Study 2 (ESPS-2), un ensayo multicéntrico aleatorio controlado con placebo, doble ciego factorial.

estudió pacientes con AIT durante los 3 meses previos al tratamiento con aspirina sola (25 mg dos veces al día), dipiridamol de liberación modificada solo (200 mg dos veces al día), los dos fármacos en combinación o placebo. Los investigadores del ESPS-2 concluyeron que tanto la aspirina en dosis bajas como el dipiridamol en dosis altas con liberación modificada por separado eran superiores al placebo, y que la combinación era significativamente superior a cada fármaco por separado. Los investigadores del ESPS-2 descubrieron un efecto adicional del dipiridamol de liberación modificada cuando se prescribía con aspirina, con una destacable reducción del riesgo relativo para AVC fatal y no fatal del 37% durante 2 años. El beneficio estaba limitado a la prevención del AVC en los pacientes con AVC o AIT previos. Se halló un pequeño efecto en el AVC fatal y en el infarto de miocardio. Los principales efectos adversos en el estudio ESPS-2 fueron cefaleas y molestias digestivas. La cefalea en el ESPS-2 se debió al dipiridamol, y la tasa de cefalea en este estudio fue del 39,3% con el tratamiento combinado, del 33,8% con ácido acetilsalicílico, del 38,3% con dipiridamol y del 32,9% con placebo. La tasa de dispepsia en el ESPS-2 fue del 18,4% con el tratamiento combinado, del 18,1% con ácido acetilsalicílico, del 17,4% con dipiridamol y del 16,7% con placebo. La tasa de hemorragia gastrointestinal en el ESPS-2 fue del 4,1% con el tratamiento combinado, del 3,2% con ácido acetilsalicílico, del 2,2% con dipiridamol y del 2,1% con placebo. El uso de aspirina en dosis bajas no redujo el riesgo de sangrado (Diener et al, 1996). El ensayo European and Australian Stroke Prevention Reversible Ischaemia incluyó a 2.739 pacientes con AIT, ceguera monocular transitoria o AVC menor (Rankin modificada < 3) en los 6 meses siguientes al inicio de los síntomas de origen no cardioembólico. El seguimiento medio fue de 3,5 años. Los pacientes fueron aleatorizados a dosis abiertas de ácido acetilsalicílico que oscilaban entre 30 y 325 mg/día (dosis medias de 75 mg) o 200 mg de dipiridamol de acción prolongada más ácido acetilsalicílico (ESPRIT Group, 2006). Al final del estudio, el 15,7% de las personas tratadas con ácido acetilsalicílico y el 12,7% de los tratados con dipiridamol tuvieron un AVC, IM o muerte vascular, para una reducción del riesgo relativo del 20% y una reducción absoluta del riesgo del 1% anualmente. El estudio ESPRIT describió que el 3,85% de los pacientes tratados con ácido acetilsalicílico y el 2,56% de los tratados con dipiridamol tuvieron una hemorragia mayor, aunque la diferencia no fue significativa. Los autores del ESPRIT realizaron posteriormente un metaanálisis actualizado basado en datos de seis ensayos sobre el dipiridamol en pacientes con AVC, con 3.888 pacientes asignados a ácido acetilsalicílico y dipiridamol, y 3.907 pacientes a ácido acetilsalicílico solo, y un número total de episodios de 1.158. Se calculó que el índice de riesgo global correspondiente era de 0,82 (IC 95% 0,74-0,91) a favor del dipiridamol y el ácido acetilsalicílico. El PROFESS, una comparación directa de clopidogrel y dipiridamol de liberación prolongada más dosis bajas de ácido acetilsalicílico (con un diseño factorial para comparar también telmisartán más otros fármacos antihipertensores frente a un régimen antihipertensivo con exclusión de un bloqueador del receptor de la angiotensina) acaba de completar la inclusión y se esperan los resultados en 2-3 años.

No hay evidencia convincente en los estudios pasados o actuales de que los pacientes se beneficien del uso de sulfpirazona o sulotidil. Los antagonistas GP IIb-IIIa, como el abciximab, inhiben la agregación plaquetaria y pueden tener actividades adicionales anticoagulantes, fibrinolíticas y antiinflamatorias. En el AVC isquémico agudo, un estudio de dosis progresivas de abciximab demostró la seguridad de este agente (Abciximab in Ischemic Stroke Investigators, 2000). Sin embargo, un posterior ensayo de fase III de abciximab en

el AVC isquémico agudo no mostró ningún beneficio de este régimen en el AVC isquémico agudo (Abciximab in Ischemic Stroke Investigators, 2005). Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 pueden considerarse en pacientes que no pueden tomar antiagregantes plaquetarios u otros agentes antitrombóticos.

Anticoagulantes orales

La descoagulación oral con warfarina está indicada en la prevención primaria y secundaria del AVC en los pacientes con NVAf. Seis estudios aleatorios evaluaron la prevención primaria y secundaria del AVC en pacientes con NVAf. Tres de estos estudios también evaluaron la aspirina en dosis diarias de 75, 300 y 325 mg. Estos seis estudios demostraron que el riesgo relativo de AVC se reduce un 68% con el uso de warfarina (Koefoed et al, 1997). La reducción de riesgo relativo con la aspirina fue del 21% (18-44%) (The Atrial Fibrillation Investigators, 1997). La edad avanzada aumenta el riesgo de hemorragia importante en los pacientes que toman warfarina para la prevención del AVC; los pacientes de más de 75 años tienen el mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, estos pacientes de mayor edad tienen un riesgo significativamente superior de AVC isquémico en comparación con el riesgo de hemorragia, y en estos pacientes todavía debería considerarse la warfarina. Por tanto, los pacientes con NVAf de alto riesgo de AVC deben tratarse con warfarina con dosis correctas (INR 2,0-3,0); deben evitarse valores de INR menores de 2,0 y mayores de 4,0. Los pacientes menores de 65 años sin otros factores de riesgo deben tomar aspirina en dosis de 325 mg diarios. La warfarina de baja intensidad en dosis fijas con aspirina es inadecuada para la prevención del AVC en pacientes de alto riesgo con NVAf. Tampoco hay datos de que los nuevos antiplaquetarios sustituyan a la warfarina. La descoagulación también se recomienda en los pacientes con fibrilación auricular e hipertiroidismo. Los pacientes que no toleran la cardioversión farmacológica pueden beneficiarse de procedimientos electrofisiológicos o quirúrgicos. Sin embargo, la cardioversión a ritmo sinusal no elude la necesidad de anticoagulación a largo plazo (Sherman et al, 2005). La terapia anticoagulante tiene un efecto protector contra el AVC que sigue al infarto agudo de miocardio. Para prevenir el embolismo arterial, se inicia la anticoagulación inmediata con heparina, seguida de anticoagulantes orales durante 6 meses después de un infarto de miocardio de pared anterior, o un infarto de miocardio con alteraciones de la movilidad de la pared apical o trombosis del ventrículo izquierdo. Los pacientes con prótesis valvulares mecánicas deben recibir tratamiento con anticoagulantes orales durante toda la vida para prolongar el INR a un valor de 3,5. Los pacientes en quienes se ha practicado cardioversión por fibrilación auricular deben recibir anticoagulación durante 3-4 semanas antes de la cardioversión, salvo que se documente el inicio de una fibrilación auricular menos de 48 horas antes de la cardioversión. El uso de anticoagulación a largo plazo en pacientes con aneurismas del ventrículo izquierdo y trombosis mural no está indicado, dado el bajo riesgo de embolización. Sigue investigándose el uso profiláctico de la warfarina en la miocardiopatía dilatada para la prevención primaria del AVC, aunque después de un AVC o un AIT, es lógico considerar la anticoagulación en los pacientes con una fracción de eyección cardíaca baja. No existen datos adecuados que apoyen la anticoagulación en los pacientes con AVC o AIT en el contexto de un PFO o un ateroma del cayado aórtico (Albers et al, 2004; Messe et al, 2004). Además, en los pacientes con infartos no cardioembólicos, el Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), un ensayo de 2.206 pacientes aleatorizados

a warfarina (INR = 1,4-2,8) o 325 mg/día de ácido acetilsalicílico no mostró ningún beneficio adicional de la warfarina en la prevención del AVC isquémico recurrente (Mohr et al, 2001). Además, si bien antes se pensaba que la warfarina era beneficiosa para la vasculopatía aterosclerótica intracranial sintomática, una comparación aleatorizada de warfarina (INR = 2,0-3,0) y dosis altas de ácido acetilsalicílico (1.300 mg/día) no mostró la superioridad de ningún tratamiento para el criterio de valoración primario de AVC o muerte vascular (Chimowitz et al, 2005). La tasa de acontecimientos fue del 22,5% con ácido acetilsalicílico, y del 21,8% con warfarina, con $p = 0,73$. Si bien se observó un beneficio no estadísticamente significativo ($p = 0,28$) con warfarina (tasa de acontecimientos del 17,6%) frente al ácido acetilsalicílico (tasa de acontecimientos del 21,1%) de AVC isquémico, si se observó un beneficio estadísticamente significativo ($p = 0,02$) del ácido acetilsalicílico comparado con la warfarina para hemorragia mayor (2,5% ácido acetilsalicílico; 6,9% warfarina) y muerte vascular (4,3% ácido acetilsalicílico; 9,7% warfarina). También se observó una tendencia de la superioridad del ácido acetilsalicílico frente a la warfarina en la prevención de un IM posterior, aunque la tasa de acontecimientos global fue baja (*log-rank* $p = 0,21$).

Se han estudiado nuevos inhibidores de la trombina orales directos como sustitutos de la warfarina, y parece que varios de ellos pronto podrían estar disponibles. El ximelagatrán se ha estudiado recientemente en el ensayo abierto SPORTIFIII y en el ensayo SPORTIF V doble ciego frente a la warfarina para prevenir la tromboembolia en pacientes con fibrilación auricular (SPORTIF Executive Steering Committee, 2005). El ximelagatrán fue comparable a la warfarina, ya que no se hallaron diferencias en las tasas de acontecimientos o de complicaciones de hemorragia mayor con el ximelagatrán frente a la warfarina y una diferencia favorable de hemorragia total (mayor y menor) con ximelagatrán (37 frente al 47% anualmente; IC 95% -14 a -6% anualmente; $p < 0,001$). Sin embargo, las concentraciones séricas de alanino aminotransferasa aumentaron hasta más de 3 veces el nivel de la normalidad en el 6% de los pacientes tratados con ximelagatrán, y este fármaco no se ha presentado para su aprobación.

TRATAMIENTO DEL ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO

Actualmente, hay cuatro vías de aproximación al tratamiento del AVC isquémico agudo. Primero, y más importante, están las medidas generales para la prevención y el tratamiento de las complicaciones. En segundo lugar, están las estrategias de reperfusión dirigidas a la recanalización arterial. En tercer lugar, existen las medidas crioprotectoras dirigidas a objetivos celulares y metabólicos. La cuarta aproximación es la inhibición del proceso inflamatorio asociado con la isquemia cerebral. Eventualmente, se utiliza la terapia combinada en el tratamiento del AVC isquémico agudo.

Heparinas y heparinoides

Los estudios aleatorios sobre la heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular o heparinoides para el tratamiento del AVC isquémico agudo no muestran beneficio en la reducción ni en la mortalidad relacionada con el AVC ni en su morbilidad, ni de las recidivas, ni del pronóstico, excepto en el caso de la trombosis venosa cerebral. El tiempo de instauración del AVC varía de 6 a 48 horas en estos estudios.

Existen resultados disponibles de un estudio aleatorio controlado, doble ciego, de la nadroparina-calcio, una heparina de bajo peso molecular. En este estudio, 312 pacientes fueron aleatorizados durante las primeras 48 horas del AVC para recibir nadroparina-calcio 4.100 UI antifactor Xa subcutánea, una o dos veces al día, o placebo. El tratamiento se realizó durante 10 días. Después de este periodo, todos los pacientes recibieron 100 mg/día de aspirina. No hubo diferencia entre los grupos a los 3 meses. No obstante, después de 6 meses se observó una reducción significativa dependiente de la dosis en la tasa de malos resultados entre los tres grupos estudiados, a favor de los pacientes tratados con nadroparina-calcio dos veces al día, en comparación con los que recibieron una sola dosis al día o los que recibieron placebo (Kay et al, 1995). Un segundo estudio aleatorio doble ciego de 750 pacientes en 120 centros (FISS bis) no logró confirmar estas observaciones iniciales.

El International Stroke Trial estudió aproximadamente a 20.000 pacientes aleatorizados en las primeras 48 horas de la instauración del AVC isquémico para recibir una dosis fija de 10.000 o 25.000 unidades de heparina no fraccionada subcutánea diaria (en comparación con no recibir heparina). El tratamiento fue seguido durante 14 días, o hasta el alta hospitalaria si ésta se produjo antes. No se observaron diferencias significativas en la tasa de muerte, recidivas o AVC hemorrágico durante las 2 semanas siguientes (11,7% con la heparina no fraccionada, y 12,0% sin ella). Los pacientes que recibieron heparina fraccionada tuvieron significativamente menos recidiva de AVC isquémicos en 2 semanas, pero esta diferencia estuvo contrarrestada por un aumento similar en los AVC hemorrágicos (International Stroke Trial Collaborative Group, 1997). Este estudio prefirió la heparina no fraccionada subcutánea a la intravenosa.

No hay datos definitivos acerca de la seguridad y la eficacia de la heparina intravenosa en el AVC isquémico o en el AVC cardioembólico, pero se administra este fármaco a algunos pacientes con pequeños infartos cardioembólicos asociados con trombos intracardíacos, diagnosticados por ecocardiografía, para prevenir las recidivas. En un pequeño estudio realizado por el Cerebral Embolism Study Group, 45 pacientes con AVC agudo cardioembólico que se presentaron durante las primeras 48 horas tras la instauración de los síntomas, fueron aleatorizados para recibir tratamiento precoz o tardío. El grupo de tratamiento precoz recibió un bolo de heparina intravenosa de 5.000 a 10.000 unidades, seguido de una perfusión de mantenimiento durante por lo menos 96 horas antes de que el paciente pasara a warfarina. Los pacientes en el grupo control no recibieron heparina, y se les administraron antiagregantes plaquetarios o warfarina 10 días después del AVC. Ninguno de los 24 pacientes que recibieron heparina tuvo recidiva del AVC ni hemorragia durante las 96 horas que duró el tratamiento. De los 21 pacientes que recibieron anticoagulación tardía, 2 presentaron infartos embólicos cerebrales recidivantes precoces, uno tuvo trombosis venosa profunda, 2 transformaciones hemorrágicas y 3 murieron. El estudio sugirió que la heparina puede ser de ayuda, pero este estudio se terminó prematuramente. La heparina no debe administrarse si el paciente presenta émbolos sépticos o si la TC muestra un infarto hemorrágico o muy extenso. La mayoría de los médicos que administran heparina intravenosa no utiliza un bolo, y proponen un aTTP de 55 a 75 segundos o un tiempo control de 1,5-2,0.

La heparina intravenosa no fraccionada parece ser ineficaz en pacientes con AVC agudo parcial estable. En un amplio estudio aleatorio se evaluó la heparina no fraccionada en 225 pacientes con AVC no cardioembólico. Los pacientes que presentaron una deficiencia progresiva durante la primera hora de observación fueron

excluidos del estudio, por la creencia existente, en aquel momento, de que el AVC en evolución debía descoagularse. No hubo diferencia significativa en la progresión del AVC o la muerte en 7 días. Sin embargo, un reciente estudio italiano de pacientes con AVC agudo sugirió que la heparina podría ser beneficiosa, si se administraba en las 3 horas siguientes al inicio de los síntomas de AVC no lacunar (Camerlingo et al, 2005).

Siguen sin probarse otras heparinas de bajo peso molecular y heparinoides en el AVC isquémico agudo. Los resultados globales del estudio TOAST que utilizaba danaparoiide en pacientes con un AVC isquémico agudo tratado en las 24 horas siguientes al inicio de los síntomas no mostró ningún beneficio de la anticoagulación con este fármaco (TOAST Investigators, 1998). Sin embargo, un análisis de subgrupos post hoc de pacientes con una estenosis u oclusión bilateral superior al 50% de la arteria carótida interna mostró un resultado favorable en los pacientes tratados con danaparoiide, a diferencia de los tratados con placebo a los 7 días (53,8% de resultados favorables con danaparoiide, frente al 38% con placebo [$p = 0,023$]) y a los 3 meses (68,3% de resultados favorables con danaparoiide, frente al 53,2% con placebo [$p = 0,021$]) (Adams et al, 1999). El actual estado de la terapia antitrombótica de la isquemia cerebral se muestra en la Tabla 55A.9.

Aunque no hay pruebas estadísticas convincentes, evidencias puntuales apoyan el inicio precoz de la heparina no fraccionada intravenosa para prevenir las recidivas del AVC en algunas situaciones poco frecuentes. Estas indicaciones incluyen el infarto cerebral en el contexto de estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos, trombos arteriales intraluminales y disecciones arteriales cervicocelíficas extracraneales. Los resultados en las trombosis venosas cerebrales mejoran con el tratamiento con heparina, con una más acentuada mejoría al principio del tratamiento.

TABLA 55A.9

Estado actual del tratamiento antitrombótico de la isquemia cerebral

TRATAMIENTO	CONCLUSIÓN
Aspirina	Positivo
Clopidogrel	Positivo
Ticlopidina	Positivo
Dipiridamol y aspirina de liberación lenta	Positivo
Sulfpirazona	Negativo
Sulotidil	Negativo
Antagonistas del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa	Negativo
Warfarina	Positivo*
Warfarina	Negativo**
Heparina	Negativo
Fraxiparina	Negativo
Dalteparina	Negativo
Certoparina	Negativo
Tinzaparina	Negativo
Danaparoiide	Negativo

*Para la prevención primaria y secundaria en los pacientes con fibrilación auricular no valvular.

**Sin beneficios adicionales para prevenir el accidente vascular cerebral isquémico en los pacientes con infartos no cardioembólicos, incluidos los pacientes con estenosis intracraneal sintomática de alto grado.

Tratamiento trombolítico

En los pacientes que reúnen criterios adecuados, puede administrarse tratamiento trombolítico. Este tratamiento es útil para recanalizar las oclusiones agudas intracraneales, pero la duda está en si es capaz de canalizar oclusiones de grandes vasos extracraneales o intracraneales (como la carótida final). Se ha observado una fuerte relación entre la recanalización arterial y la mejoría neurológica en la isquemia aguda cerebral.

En junio de 1996, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de tPA intravenoso en el AVC isquémico durante las 3 primeras horas tras la instauración de los síntomas. Hasta ahora, sólo el National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA (*recombinant tissue plasminogen activator*) Stroke Study Group, demostró que el tratamiento con tPA intravenoso durante las 3 primeras horas de la instauración del AVC isquémico mejoraba los resultados clínicos (discapacidad mínima o inexistente en las escalas de valoración clínica) a los 3 meses (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995). En estudios europeos de t-PA intravenoso no se observaron beneficios para una ventana de inicio de hasta 6 horas, y el ensayo Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) de t-PA intravenoso administrado entre 3 y 5 horas después del inicio de los síntomas tampoco mostró ningún beneficio, aunque no se observó ningún aumento en la tasa de hemorragia intracraneal en el ensayo ATLANTIS (Clark et al, 1999).

La evaluación posterior del ensayo NINDS t-PA con un estudio estadístico global también demostró un beneficio sostenido del rt-PA intravenoso a los 6-12 meses de la intervención en pacientes tratados en las 3 horas siguientes al inicio de los síntomas de un AVC isquémico (Kwiatkowski et al, 1999). Recientemente, se ha realizado un reanálisis del ensayo NINDS, y también se ha publicado un análisis agrupado de los seis ensayos mayores de t-PA en el AVC agudo (Hacke et al, 2004; Ingall et al, 2004). El reanálisis del ensayo NINDS confirmó el beneficio previamente observado del t-PA en el estudio NINDS t-PA original, a pesar de los desequilibrios aparentes en la gravedad del AVC basal, la razón de posibilidades ajustada t-PA/placebo de un resultado favorable fue de 2,1 (IC 95% 1,5-2,9). El análisis global confirmó que el tratamiento más precoz de los pacientes con un AVC se asocia con un resultado más favorable. A partir del índice de los números necesarios a tratar (NNT), de cada 8 pacientes tratados con t-PA, uno tuvo una recuperación excelente o completa, y de cada 15 pacientes tratados, uno tuvo una hemorragia intracraneal sintomática. Este índice es similar a los resultados de la endarterectomía carotídea para una estenosis carotídea sintomática de alto grado (> 70%) (Schneck y Biller, 2005).

En el estudio NINDS tPA, el tratamiento no disminuyó las tasas de mortalidad ni se demostró un exceso de mortalidad. La frecuencia de hemorragia intracraneal sintomática fue diez veces superior en los pacientes a los que se administró tPA (6,4% en el grupo tratado, frente al 0,6% en el grupo placebo). La mayoría de hemorragias se produjeron durante las 36 horas de tratamiento. Las hemorragias intracraneales relacionadas con los trombolíticos suelen ser hematomas lobulares de gran volumen, con frecuencia múltiples, con niveles de líquido/sangre; la extensión intraventricular y subaracnoidea no es infrecuente. La tasa de hemorragia intracraneal subaracnoidea en varias series de fase IV de t-PA en la comunidad fue similar a la observada en el ensayo NINDS (Albers et al, 2000; Chiu et al, 1998). Las transgresiones del protocolo se han asociado con tasas más elevadas de hemorragias intracraneales sintomáticas (Buchan et al, 2000; Katzan

et al, 2000). Katzan et al publicaron que, de 1997 a 1998, menos del 2% de todos los pacientes con un AVC isquémico recibieron t-PA intravenoso en hospitales del área de Cleveland. Cerca del 16% de los pacientes tuvieron una hemorragia intracraneal sintomática, de las que 6 fueron mortales. Globalmente, la mitad de los pacientes tratados presentaron desviaciones de las pautas de tratamiento nacionales. Sin embargo, después de iniciar un plan integral de mejoría de la calidad del AVC, las tasas de administración de t-PA aumentaron espectacularmente, y la incidencia de hemorragia y otras complicaciones fueron iguales a las del estudio NINDS (Katzan et al, 2003).

La administración intravenosa de t-PA requiere un seguimiento estricto de las pautas del protocolo. El control de los pacientes después de la administración de t-PA requiere un estricto control neurológico y de la presión arterial, además de la capacidad para tratar las posibles complicaciones hemorrágicas asociadas con el tratamiento trombolítico por médicos con experiencia en el abordaje de la enfermedad vascular cerebral. Los centros que no tienen estas capacidades todavía pueden administrar t-PA intravenoso junto con centros hospitalarios terciarios, administrando el fármaco al inicio y trasladando al paciente. Los centros con éxito han tratado hasta el 15-20% de AVC isquémicos con terapia trombolítica, aunque a nivel nacional es probable que sólo un pequeño porcentaje de pacientes se traten con trombolíticos. El cambio operativo más reciente en el tratamiento del AVC es la certificación formal de centros de AVC, y se está desarrollando un modelo que refleja el sistema de traumatología con centros de AVC designados primarios e integrales en Estados Unidos (Alberts et al, 2000, 2005).

Los criterios de inclusión para la administración de t-PA en el estudio NINDS t-PA fueron AVC isquémico agudo de inicio claramente definido en el tiempo (< 3 horas), deficiencia neurológica medible en la escala NIH del AVC y TC craneal sin evidencia de hemorragia intracraneal. En los pacientes que despertaron del sueño, el inicio de los síntomas se definió como «la última vez que estuvieron despiertos y normales». Los criterios de exclusión para la administración de t-PA fueron la existencia de una mejoría rápida o de defectos neurológicos aislados mínimos, crisis epiléptica como inicio del AVC, hemorragia intracraneal previa, síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, valores de glucosa en sangre inferiores a 50 mg/dl (2,7 mmol/l) o superiores a 400 mg/dl (22,2 mmol/l), hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en las 3 semanas anteriores al AVC, infarto de miocardio reciente, tratamiento con anticoagulantes orales (PT > 15 s o INR > 1,5), aPTT prolongado o uso de heparina en las 48 horas previas, recuento de plaquetas inferior a 100.000/pl, AVC o lesión craneal importante en los 3 meses previos, cirugía mayor en los 14 días previos, punción arterial en una localización no compresible durante los 7 días previos, o tratamiento previo de una presión sistólica superior a 185 mmHg o una presión diastólica superior a 110 mmHg.

El uso de t-PA intravenoso en el ensayo Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke fue interrumpido precozmente debido a que no se demostró eficacia estadística en el análisis provisional (Clark et al, 1999). El resultado favorable a los 3 meses fue del 42,3% en los tratados con t-PA frente al 38,9% en los tratados con placebo. La mortalidad a los 3 meses fue del 11,0% en los tratados con t-PA frente al 6,9% en los pacientes que recibieron placebo. Se produjo hemorragia intracraneal sintomática en el 7,0% de los pacientes tratados con t-PA. Los investigadores del Second European-Australasian Acute Stroke Study valoraron recientemente la seguridad y eficacia de la alteplasa intravenosa (0,9 mg/kg de peso) administrada durante las 6 primeras horas tras el inicio del AVC isquémico, y no pudieron demostrar beneficio estadístico para

la alteplasa; se produjo hemorragia intracraneal sintomática en el 8,8% de los pacientes tratados con alteplasa y en el 3,4% de los pacientes tratados con placebo (Hacke et al, 1998). Un estudio precoz en el que se utilizó una dosis de t-PA de 1,1 mg/kg también fracasó en la demostración de la eficacia terapéutica en 620 pacientes tratados durante las 6 primeras horas tras el inicio del AVC (Hacke et al, 1995). El resultado favorable a los 3 meses fue del 35,7% para los pacientes tratados con t-PA, frente al 24,3% para los que recibieron placebo. La mortalidad a los 3 meses fue del 22,4% en los tratados con tPA frente al 15,8% en los tratados con placebo (Clark et al, 1999; Hacke et al, 1998).

A pesar de la consistente menor frecuencia de hemorragia intracerebral con el uso de SK frente al t-PA en los pacientes con infarto agudo de miocardio, los datos actuales no apoyan el uso de SK intravenoso, 1,5 millones de unidades, en el AVC isquémico agudo.

Los siguientes hallazgos parecen predecir mejores resultados en la terapia trombolítica intravenosa en el AVC agudo isquémico: tratamiento durante los primeros 90 minutos tras el inicio de los síntomas, TC normal de base, AVC de grado leve basal, sin historia de diabetes mellitus, cifra de glucosa normal antes del tratamiento, y presión arterial normal previa al tratamiento. Los hallazgos siguientes parecen ser indicativos de peores resultados y/o de mayor riesgo de hemorragia cerebral: área extensa de baja atenuación con efecto masa o baja atenuación en un tercio o más del territorio de la ACM en la TC previa al tratamiento; edad avanzada; lesión intracraneal previa; diabetes mellitus; elevación de la presión arterial importante previa, durante y tras el tratamiento; hipertensión que requiere tratamiento antihipertensivo postaleatorización; deficiencias neurológicas graves previas al tratamiento, y transgresiones del protocolo de acuerdo con el estudio NINDS (Koennecke, 2002). Aunque no hay una edad de corte estricta para la administración de trombolíticos en el AVC isquémico, los médicos han de valorar el aumento de riesgo de hemorragia en los pacientes a partir de los 75 años de edad, frente al posible beneficio.

Actualmente, se están investigando otros trombolíticos. La tenecteplasa (TNK) es un trombolítico con una vida media más larga, mejor especificidad por la fibrina y mayor resistencia al inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) en comparación con el t-PA (Haley et al, 2005). La desmoteplasa es una versión de ingeniería genética de una proteína disolvente de coágulos presente en los murciélagos. El estudio Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) y el Dose Escalation Study of Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DEDAS) fueron ensayos clínicos aleatorios de fase II de pacientes incluidos en las 3-9 horas siguientes al inicio de los síntomas con criterios de RM para identificar los que fueran elegibles para los ensayos basándose en el desequilibrio difusión/perfusión. El DEDAS demostró una mejoría clínica de hasta el 60% en comparación con el placebo en los pacientes que recibieron una dosis de 125 µg/kg. La tasa de hemorragia fue relativamente baja en alrededor del 2% de los pacientes. El estudio DIAS mostró resultados similares, y se ha publicado (Hacke et al, 2005). El Desmoteplase in Acute Stroke Trial-2 (DIAS-2) de fase III ha finalizado recientemente y fue negativo.

El abcximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano con alta unión al receptor de la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria. En un estudio de seguridad de fase II, con inclusión de 400 pacientes en las 6 horas siguientes al AVC isquémico, se observó una tasa baja de hemorragia intracraneal sintomática (3,6% de los pacientes tratados con el fármaco [7/195] frente al 1% con placebo [2/199]) (Abciximab Emergent Stroke Treatment Trial [AbESTT] Investigators, 2005). Sin embargo, un posterior ensayo de fase III se ha interrumpido recientemente por la falta de beneficio.

El argatroban es un inhibidor directo de la trombina intravenoso que se estudió en un análisis de seguridad de dos dosis, aleatorio, doble ciego, comparado con placebo, en pacientes con un AVC agudo (< 12 horas desde el inicio de los síntomas); no se observó ningún aumento de las complicaciones hemorrágicas entre el régimen con dosis bajas y altas. Sin embargo, el estudio no tuvo poder suficiente para evaluar su eficacia (LaMonte et al, 2004).

Dado que el t-PA intravenoso sólo puede administrarse a pacientes seleccionados en una ventana de tiempo de 2-3 horas, se ha seguido con la trombólisis intraarterial como estrategia alternativa para tratar a los pacientes con AVC extensos, con ventanas de tiempo más largas. La prourocinasa recombinante (pro-UC-r) se probó en el ensayo Prourokinase in Acute Cerebral Thromboembolism II. En este ensayo aleatorio, controlado, multicéntrico, de fase I/II, 180 pacientes con una oclusión angiográficamente demostrada de la ACM (oclusión M1 o M2) fueron tratados con pro-UC intraarterial en las 6 horas siguientes al inicio de los síntomas. De los pacientes tratados, el 40% fueron funcionalmente independientes, en comparación con el 25% de los pacientes del grupo placebo, 3 meses después del tratamiento ($p = 0,04$). La eficacia del tratamiento pareció desaparecer al cabo de aproximadamente 5 horas. Sin embargo, los pacientes tratados también tuvieron un riesgo mayor de hemorragia intracraneal con deterioro neurológico a las 24 horas del tratamiento (10 frente al 2% en el grupo control; $p = 0,06$) (Furlan et al, 1999). Si bien la pro-UC no ha sido aprobada por la FDA, sigue estudiándose el posible beneficio terapéutico de la trombólisis intraarterial y de la combinación de trombólisis intravenosa e intraarterial, y la indicación no aprobada de t-PA o urocinasa intraarterial (a diferencia de la prourocinasa) se utiliza ampliamente en el terreno del AVC intervencionista (Ng et al, 2004). En general, los factores de mal pronóstico de trombólisis IA aguda incluyen: edad avanzada, coma y tetraplejía a la presentación, oclusiones trombóticas (a diferencia de las embólicas), oclusiones más largas con pocas colaterales, oclusiones bilaterales de arteria vertebral y arteria basilar inferior, e imposibilidad de recanalizar las arterias ocluidas. Además, actualmente no está claro cuál es el trombolítico que se debe utilizar y con qué dosis; el tipo, cantidad y momento para aplicar las estrategias antitrombóticas que deben utilizarse después; y la relación del resultado con el momento del tratamiento. También puede existir una ventana de tiempo más larga para el tratamiento de la circulación vertebrobasilar frente a la carótidea.

Se está examinando activamente la tromboaspiración mecánica con técnicas de cateterización más nuevas, para evitar los riesgos hemorrágicos asociados con los diversos fármacos. Se han probado varios dispositivos, como láseres, catéteres de succión con suero salino (angiojet) y dispositivos de ultrasonidos intravasculares. Recientemente, se ha aprobado el catéter MERCI para la recuperación de «coágulos» cerebrales, y actualmente se utiliza en ensayos clínicos activos para confirmar su eficacia en los pacientes con AVC. El dispositivo se está utilizando activamente en muchos pacientes en quienes el t-PA IV no es una opción (Smith et al, 2005). El estudio MERCI demostró una tasa de recanalización en el 46% (69/151) de los pacientes en un único grupo de estudio que usó el grupo de control histórico con placebo del estudio Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT)-II como comparador. En el grupo control del PROACT-II, el 18% de los pacientes alcanzó la tasa de recanalización. Se produjo una hemorragia intracraneal sintomática en el 7,8% de los casos de MERCI. La mortalidad fue del 32% entre los pacientes recanalizados, frente al 54% de los pacientes no recanalizados ($p = 0,01$), con un buen resultado (Rankin < 2) en el 46% de los pacientes recanalizados, en comparación con sólo el 10% de los pacientes no recanalizados ($p < 0,001$).

No obstante, y por contraste, se observó una tasa de mortalidad del 27% en el grupo de placebo del estudio PROACT II, y la tasa de recanalización de la ACM del 45% en el ensayo MERCI fue inferior a la tasa de recanalización del 66% en el grupo de pro-UC del estudio PROACT-II (Becker y Brott, 2005).

Fármacos fibrinolíticos y hemorreológicos

El ancrod, una enzima extraída del veneno de una víbora de Malasia, disminuye el fibrinógeno y la viscosidad sanguínea, inhibe la agregación eritrocitaria, estimula indirectamente la trombólisis y, posiblemente, causa vasodilatación. También tiene un débil efecto anticoagulante con dosis altas.

Su potencial como tratamiento del AVC isquémico se mostró beneficioso cuando se utilizó durante las 3 primeras horas tras el inicio del AVC en el Stroke Treatment with Ancrod Trial (Sherman et al, 2000). Los resultados positivos de este estudio no fueron desmentidos en un European Trial. Actualmente, ni la r-pro-UK ni el ancrod se encuentran disponibles ni han sido aprobados por la FDA para su uso en el AVC isquémico agudo. Se está realizando actualmente un estudio de seguimiento de este fármaco. La terapia hemorreológica con hemodilución isovolémica, hipovolémica o hipervolémica ha sido ineficaz en el pasado, pero recientemente se ha iniciado un estudio patrocinado por el NIH de albúmina administrada en las 5 horas siguientes al AVC isquémico (Tabla 55A.10).

Fármacos neuroprotectores

A pesar del extendido interés en la terapia farmacológica mediante neuroprotectores y los buenos resultados obtenidos en animales de experimentación, ningún fármaco neuroprotector ha sido aprobado hasta la fecha por la FDA para el AVC isquémico agudo.

Más de 120 estudios clínicos controlados que incluyen a 21.000 pacientes y que investigan más de 50 neuroprotectores han propor-

TABLA 55A.10

Estado actual del tratamiento trombolítico de la isquemia cerebral

TRATAMIENTO	CONCLUSIÓN
TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO	
Estreptoquinasa	Negativo
t-PA	Positivo (a las 3 horas del inicio del accidente vascular cerebral; empleo intravenoso)
r-prourocinasa	Positivo (a las 6 horas del inicio del accidente vascular cerebral; empleo intraarterial)*
TRATAMIENTO HEMORREOLÓGICO	
Hemodilución	Negativo
Pentoxifilina	Negativo
Ancrod	Positivo sólo en un estudio (a las 3 horas del inicio del accidente vascular cerebral; empleo intravenoso)*

*Actualmente, ni la r-prourocinasa ni el ancrod están disponibles ni han sido aprobados por la FDA para su empleo en el accidente vascular cerebral isquémico.

t-PA: activador del plasminógeno tisular.

Hipotermia

En los pacientes con un AVC, la fiebre se asocia con mal pronóstico, y la hipotermia inducida puede ser neuroprotectora en los pacientes con isquemia cerebral aguda (Hajat et al, 2000; Kammersgaard et al, 2002; Krieger y Yenari, 2004). Se están estudiando diversas estrategias hipotérmicas en el AVC isquémico agudo, y se han realizado varios ensayos clínicos pequeños. Si bien no se ha demostrado la validez de estos protocolos enérgicos de hipotermia, debe seguirse el tratamiento agresivo de la fiebre en todos los pacientes con un AVC agudo (Adams et al, 2003, 2005).

Tratamiento quirúrgico

Estenosis de la arteria carótida sintomática

El AVC a menudo está causado por lesiones ateroscleróticas de la bifurcación de la arteria carótida; aproximadamente el 15% de los AVC isquémicos están causados por estenosis de la arteria carótida interna extracraneal. La aterosclerosis carotídea se desarrolla en áreas de baja tensión de rotura de la pared vascular, con mayor frecuencia en el bulbo carotídeo. Además del grado de estenosis de la arteria carótida, la estructura de la placa se ha citado como un factor crucial en la determinación del riesgo de AVC. Se han asociado las úlceras halladas durante una EAC con microembolias de las arterias cerebrales detectadas mediante Doppler transcraneal (Sitzer et al, 1995). Las placas ecolucientes de la arteria carótida también pueden asociarse con un mayor riesgo de AVC. La EAC, con extracción de placas ateroscleróticas, restablece el flujo cerebral y reduce el riesgo de isquemia cerebral. Los resultados de los tres principales estudios actuales proporcionan suficiente evidencia del beneficio de la EAC realizada por cirujanos expertos en la mejoría de la posibilidad de supervivencia sin AVC de pacientes sintomáticos de alto riesgo. Una intervención quirúrgica a tiempo en pacientes seleccionados con AIT hemisféricos, amaurosis fugax o AVC del territorio carotídeo no discapacitante en los 6 meses previos, y una reducción del diámetro carotídeo del 70 al 99% pueden reducir significativamente el riesgo de isquemia cerebral recidivante o muerte. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de AVC ipsolateral son la isquemia de localización hemisférica (más que la retiniana), la naturaleza ulcerativa de la estenosis, la presencia de oclusión arterial carotídea contralateral y los factores de riesgo vascular. Los beneficios de la EAC son similares en los hombres y en las mujeres para la estenosis carotídea de alto grado, pero el beneficio no es tan claro en las estenosis moderadas. La edad avanzada no debería considerarse, por sí misma, una contraindicación para pacientes correctamente seleccionados con estenosis carotídea sintomática de alto grado, pero no hay datos que apoyen la EAC en los octogenarios.

El North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) confirmó la eficacia de la EAC en la prevención del AVC en 659 pacientes sintomáticos con AIT o AVC menores, con estenosis de la arteria carótida con reducción del diámetro de alto grado (70-99%). Una técnica uniforme y estricta midió la estenosis carotídea a partir de una arteriografía. Por distintas razones, las reducciones del riesgo absoluto gracias a la cirugía fueron del 17,0% en el AVC ipsolateral; del 15,0% en todos los AVC; del 16,5% en los resultados combinados de todos los AVC y muerte; del 10,6% en los AVC ipsolaterales mayores; del 9,4% en todos los AVC mayores, y del 10,1% en el AVC masivo y muerte. La EAC también fue beneficiosa y no más peligrosa en los pacientes sintomáticos con seudooclusión atero-

matosa de la arteria carótida (signo del anillo carotídeo). Los resultados a largo plazo también fueron mejores en los pacientes tratados quirúrgicamente, con independencia de la presencia de una arteria carótida contralateral ocluida. La morbilidad y mortalidad de la EAC precoz fueron similares a las de la cirugía diferida. El European Carotid Surgery Trial (ECST) también demostró el beneficio de la EAC en comparación con la terapia médica en los pacientes con episodios isquémicos leves en el territorio de la carótida, asociados con una reducción en el diámetro de la arteria carótida interna proximal del 70 al 99%. El riesgo acumulativo de un nuevo AVC ipsolateral en los 3 años siguientes fue del 10,3% en el grupo quirúrgico, y del 16,8% en el grupo médico. En el ECST se utilizaron criterios distintos a los del NASCET para medir la estenosis carotídea en la angiografía.

Una reducción en el diámetro carotídeo del 70 al 99% según los criterios del NASCET es equivalente a una estenosis del 82 al 99% por el método ECST; de la misma manera, una estenosis del 70 al 99% según los criterios del ECST es equivalente a una estenosis del 50 al 99% según los criterios del NASCET.

Estas diferencias metodológicas fueron más importantes en las estenosis leves de la arteria carótida. El Veterans Administration Trial of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Carotid Stenosis se interrumpió de forma precoz debido a los resultados positivos del NASCET y del ECST. El estudio de la Veterans Administration también demostró que la EAC mejora los resultados en los pacientes sintomáticos seleccionados con una estenosis de alto grado de la arteria carótida extracraneal. Entre los pacientes sintomáticos con una estenosis inferior al 30%, los resultados del ECST favorecen el uso de la terapia médica con antiagregantes plaquetarios.

La utilidad de la EAC en los pacientes sintomáticos con una estenosis carotídea del 30 al 69% se ha determinado recientemente. Los resultados fueron analizados separadamente en los pacientes con estenosis del 30 al 49% y con estenosis del 50 al 69%. El análisis de 1.599 pacientes sugiere que la EAC no está indicada en la mayoría de estos pacientes (European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1996).

Con un riesgo quirúrgico bajo, la EAC también proporciona un ligero beneficio en los pacientes sintomáticos con estenosis de la arteria carótida del 50 al 69% (Barnett et al, 1998), especialmente en los hombres no diabéticos con isquemia hemisférica. La EAC no proporciona beneficio en la estenosis de menos del 50% (un 50% según criterios NASCET es igual a un 75% de estenosis según criterios ECST). El beneficio de la EAC es altamente dependiente del riesgo quirúrgico. La mortalidad y morbilidad causadas por la EAC son significativamente menores en los pacientes asintomáticos. El nivel aceptable de riesgo quirúrgico varía con la indicación de la cirugía arterial carotídea. Los límites máximos aceptables de riesgo quirúrgico para morbilidad neurológica y mortalidad perioperatorias combinadas son del 3% en los pacientes asintomáticos, del 5% en los pacientes con AIT, del 7% en los pacientes con AVC, y del 10% en los pacientes con estenosis recidivante. Un análisis combinado del NASCET y el ECST mostró que los hombres evolucionaron mejor que las mujeres, y los pacientes en la séptima década de la vida tuvieron un beneficio igual o superior en comparación con pacientes más jóvenes (Rothwell et al, 2004).

Todavía está en discusión si los pacientes seleccionados deben someterse a EAC de acuerdo con un cribado sólo con estudio doble (sin angiografía cerebral) o con estudio doble y ARM. Sin embargo, es esencial la intervención precoz después del inicio de los síntomas. Los datos globales del ECST y el NASCET mostraron que el tiempo transcurrido desde el último episodio sintomático hasta el tratamiento