

## Definición

La enfermedad cerebrovascular es un grupo heterogéneo de condiciones patológicas cuya característica común es la disfunción focal del tejido cerebral por un desequilibrio entre el aporte y los requerimientos de oxígeno y otros substratos. Incluye también las condiciones en las cuales el proceso primario es de naturaleza hemorrágica.

Existe una notable confusión en la terminología de los trastornos cerebrovasculares que conviene aclarar antes de entrar en materia.

Enfermedad cerebrovascular (ECV) es un término que se usa para describir el proceso de manera general, sea agudo o crónico, isquémico o hemorrágico o se refiera a un individuo o a muchos. Es el término preferido por los epidemiólogos para referirse a la ECV como problema de salud o de los clínicos para hablar del comportamiento de la enfermedad en un paciente en particular a lo largo del tiempo.

## Ataque cerebrovascular

Hace referencia a todo evento cerebrovascular agudo, sea isquémico o hemorrágico. Es equivalente al término anglosajón de *stroke* y a las bellas expresiones españolas apoplejía o ictus de uso poco frecuente entre nosotros. Es un término descriptivo que se usa de preferencia en el servicio de urgencias, hasta cuando el evento es clasificado como infarto cerebral, hemorragia cerebral u otros.

## Infarto cerebral

Es la necrosis tisular producida como resultado de un aporte sanguíneo regional insuficiente al cerebro. Es un término tanto clínico como patológico y suele requerir mejores definiciones etiopatogénicas (embólico o lacunar por ejemplo), o de su curso clínico y naturaleza (en curso, progresivo, con transformación hemorrágica, etc).

## Ataque cerebral

Es el término popular para referirse a cualquier evento cerebrovascular agudo. Debería ser el término que la comunidad use para identificar un ACV y acudir de inmediato a un centro hospitalario.

## Ataque isquémico transitorio

Es un defecto circulatorio breve que produce síntomas focales, idénticos a los de

un infarto, por menos de 24 horas (quizá mucho menos). El médico debe entenderlo como una urgencia absoluta; el paciente y su familia como una amenaza de infarto cerebral irreversible que requiere tratamiento inmediato y hospitalario.

## Aspectos epidemiológicos orientados a la prevención

Casi 50% de las admisiones neurológicas en los hospitales generales se deben a alguna forma de ECV, cifra que ilustra la problemática médica y social que genera el paciente cerebrovascular. El infarto cerebral (IC), la forma más frecuente de ECV, no es una entidad esencialmente mortal y consume recursos posthospitalarios en magnitud inmensa y creciente.

Los médicos clínicos, cualquiera que sea su especialidad, deben incrementar su capacidad para reconocer y tratar la ECV en especial los casos susceptibles de tratamiento médico o quirúrgico eficaz. Si bien en los últimos tres años han surgido medidas terapéuticas eficaces para los eventos agudos, la estrategia más importante para reducir el impacto social, emocional y económico de la ECV, es de la prevención primaria y secundaria, campos en los cuales ha habido inmenso progreso en los últimos 10 años.

Aunque existen datos de mortalidad por ECV en muchos países, se sabe que los registros de mortalidad proveen información inadecuada debido a que los casos fatales pueden estar representados de manera desproporcionada, a que los certificados de defunción no describen con exactitud la causa de muerte y a que los códigos de clasificación han sido cambiados con el paso de los años.

En nuestro país la ECV es la tercera causa de mortalidad en los adultos, después de la violencia y las cardiopatías; es la sexta causa en la población general, la segunda en mujeres de 15 a 44 años y si usamos estimativos mejores, es la segunda causa de AVPP (años de vida potencial perdidos) y la quinta de AVISA (años de vida saludable perdidos). La incidencia y la prevalencia de ECV con índices más confiables son difíciles de determinar debido a la valoración inadecuada de los casos y a un mal conocimiento de las poblaciones en riesgo.

Los estudios epidemiológicos colombianos han demostrado un 6,5 x 1000 global y discriminado en 9,6 para el área urbana y 4,1 para la población rural; un controvertido estudio reciente muestra 3,1 x 1000 habitantes lo que sugiere un sesgo en el estimativo o una disminución difícil de entender en la prevalencia de la ECV en Colombia. Solo uno de los estudios epidemiológicos en Colombia ha aproximado cifras de incidencia de 88,9/100.000 casos por año.

La mortalidad ajustada por edad en USA es de 50 a 100 x 100.000 por año. Esta mortalidad varía según los países: es alta en Europa meridional, en el Japón y en Finlandia y relativamente baja en USA, Canadá y Suiza por ejemplo. Los datos conocidos en Colombia a través del DANE reflejan índices cercanos a 60 x 100.000, similares a los de Francia y Bélgica. De datos obtenidos en otros países se sabe que la mortalidad por ECV aumenta exponencialmente con la edad hasta duplicarse cada cinco años. La mayoría de los eventos agudos ocurre en personas por encima de los 65 años con ligera preponderancia en hombres; algunos estudios prospectivos como Framingham indican promedios de incidencia anual ajustados por edad para infarto aterotrombótico cerebral, de 270 y 210 x 100.000 para

hombres y mujeres respectivamente. El rango hombre:mujer es de 1,3 a 1 aunque varía según el subtipo de ECV. Finalmente conviene mencionar la mayor incidencia en los hombres de raza negra frente a los de raza blanca.

La mortalidad global por ECV ha disminuido en forma constante en 1% por año desde 1900 hasta 1969. A partir de allí se observa una disminución aún mayor, hasta de 5% por año. Esta disminución es proporcionalmente mayor para los grupos de edad avanzada. Las causas de esta tendencia favorable son motivo de especulación pero algunos estudios epidemiológicos sugieren varias posibilidades incluyendo: disminución en la incidencia de ECV, disminución en la severidad del mismo, mejoría en la supervivencia, cambio en los criterios diagnósticos y mejor control de los factores de riesgo (hipertensión en especial). Si tendencias similares han ocurrido o están ocurriendo en Colombia, es posible que sean superadas por el incremento en la edad de la población.

Desafortunadamente, esta tendencia favorable parece haber concluido: en Rochester se ha registrado un incremento moderado de la mortalidad en hombres y mujeres desde 1980. En 1996 un informe de la Asociación Norteamericana del Corazón (AHA) establece un incremento global en la mortalidad por ECV en norteamérica desde 1993.

## Factores de riesgo

### No modificables: edad-raza

La edad es el factor de riesgo no modificable más importante. Como se ha mencionado, la incidencia de ACV se incrementa de manera exponencial con el aumento de la edad. A partir de los 55 años, la incidencia de ACV se duplica con cada década. Del mismo modo que la ECV es más prevalente en personas de raza negra, existe un indicio serio de mayor incidencia de ACV en la población hispana en Norteamérica que está actualmente en estudio.

### Modificables

La hipertensión arterial (HTA), el hábito de fumar, la diabetes mellitus y las dislipidemias son los factores de riesgo mejor definidos en ECV. Hay además, claras asociaciones con predisponentes como ataque isquémico transitorio (AIT), fibrilación auricular (FA), enfermedad arterial coronaria y enfermedad estenótica de la válvula mitral. Se estima que cerca de la mitad de los accidentes isquémicos están relacionados con los efectos vasculares de la hipertensión, el tabaquismo, y la diabetes.

La HTA, después de la edad, es el factor de riesgo de mayor importancia. La hipertensión sistólica aislada, cuya prevalencia aumenta con la edad, incrementa el riesgo de ataque cerebrovascular (ACV) de dos a cuatro veces. La relación de hipertensión arterial y ACV es de tal naturaleza, que reducciones moderadas en las cifras de presión arterial se traducen en reducciones significativas de incidencia de ACV. Un estudio chino reciente ha demostrado claramente este fenómeno. La diabetes incrementa el riesgo de uno a tres dependiendo del tipo de ACV.

La asociación entre la enfermedad coronaria y las enfermedades vasculares cerebrales se explica mejor por el hecho de compartir patogenia similar. La

hiperlipidemia, el hábito de fumar, al igual que la hipertensión, son factores asociados con el desarrollo de ambas entidades, pero el hábito de fumar es un factor de riesgo independiente para ACV.

La importancia de hábito alcohólico es incierta. Grandes consumos de alcohol han sido asociados con enfermedad hemorrágica mientras que consumos moderados parecen protectores y han dado explicación a la paradoja francesa (una baja prevalencia de ECV en poblaciones como la mediterránea que observan una dieta aterogénica). La dislipidemia es entonces un factor en controversia. Los estudios más recientes sugieren relación entre ACV y lípidos especialmente con colesterol de baja densidad. Un colesterol mayor de 220 mg/dl conlleva un riesgo relativo de 1,2. De manera independiente se ha hallado correlación entre el grado y la progresión de la aterosclerosis carotídea y los niveles de colesterol y de lipoproteínas de baja densidad, del mismo modo que existen demostraciones de regresión de la aterosclerosis carotídea con reducción de lipoproteínas de baja densidad.

Los factores de riesgo para ECV en población joven son muy diferentes; migraña, abuso de drogas, anovulatorios orales, trastornos de hipercoagulabilidad, trastornos del sueño y otros tienen en este grupo etario mayor importancia.

## Clasificación

La ECV y en particular los ACV pueden ser clasificados por su localización, su tamaño o la fisiopatogenia que los explica. La importancia de clasificarlos radica en la necesidad de planear medidas terapéuticas y preventivas específicas. Nuevas y más precisas técnicas de neuroimagen retan algunos conceptos clásicos de la topografía y algunos han sido redefinidos.

El cerebro es perfundido por las arterias vertebrales y las arterias carótidas que se originan en la aorta y otros grandes vasos intratorácicos; como arterias extracraneanas, que cursan a lo largo del cuello hasta la base del cráneo y alcanzan la cavidad craneana a través de agujeros en su base. Existe una red anastomótica muy rica que incluye sistemas intercomunicantes entre lo extracraneal y lo intracraneal (directas), interconexiones clásicas por medio del polígono de Willis en la base y conexiones intracraneanas distales por medio de anastomosis meníngeas y de las zonas limítrofes en la superficies corticales y cerebelosas.

Conviene recordar que, aunque existen variaciones individuales en la suplencia arterial del cerebro, hay un acuerdo general sobre las regiones a las que corresponde cada una de las ramas principales. Un infarto será más extenso o cubrirá un territorio vascular mayor en la medida en que la oclusión sea más proximal; no obstante, cuanto más proximal y más subaguda la oclusión, mayores canales anastomóticos pueden compensar el déficit. A pesar de ello existen en oclusiones proximales temporales o permanentes, infartos de las zonas distales o vecinas de irrigación llamados infartos de zonas limítrofes (watershed infarction).

## Tipos y subtipos de ACV

### *Por su perfil temporal*

Por convención se define al ACV como un déficit focal neurológico no convulsivo de comienzo abrupto que persiste más de 24 horas. Los síntomas que desaparecen

antes de 24 horas son llamados ataques isquémicos transitorios (AIT) a pesar de que muchos AIT que duran más de 15 minutos prueban ser radiológicamente pequeños infartos cerebrales. El AIT quizá tenga duración de solo 5 a 15 minutos. La importancia de AIT e infarto cerebral menor (ICm) radica en su potencial prevención secundaria.

### ***Por su patogenia***

Los ACV se clasifican también por el tipo de cambio que producen en el tejido sea este infarto o hemorragia (oclusivo o isquémico y hemorrágico). De todos los ACV, 70% serán isquémicos y solo 30% hemorrágicos.

La hemorragia intracraneal puede subdividirse en hemorragia subaracnoidea (HSA) y en hemorragia intracerebral (HIC) dos grupos completamente diferentes tanto en sus manifestaciones clínicas como porque se producen por mecanismos completamente diferentes e incluso afectan grupos de población diferentes.

### ***Hemorragia subaracnoidea***

Frecuentemente causada por ruptura de aneurismas congénitos, ocurre el jóvenes normotensos mientras que se espera un alto índice de HIC entre hipertensos mayores de 50 años. Los ACV hemorrágicos se distribuyen en general por igual entre HSA o HIC, con variaciones que dependen del origen racial o geográfico de la población estudiada.

### ***Hemorragia intracerebral***

Este término describe el sangrado directo al parénquima cerebral. La causa más común es hipertensión arterial que altera la arquitectura de las arteriolas penetrantes y lleva a su ruptura. El grado de daño depende de la localización, rapidez, volumen y presión del sangrado y se explica por compromiso de fibras de conexión y por un incremento de la presión local y e intracraneana que reduce la presión de perfusión regional o global. La liberación de sustancias bioquímicas que activan procesos de oxidación parecen jugar también un papel en el daño celular y tisular.

### ***Infarto cerebral***

La oclusión arterial o infarto isquémico puede clasificarse según el mecanismo de isquemia en aterotrombótico (ATTR), cardioembólico y lacunar. El concepto de infarto cerebral (IC) de tipo indeterminado se deriva de los registros en bases de datos. Algunos de estos subtipos pueden sospecharse clínicamente (no todos desafortunadamente) o pueden ser tipificados por medios paraclínicos. Su registro sistemático es el mejor medio para seleccionar medidas terapéuticas eficaces.

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) es en promedio de 50 ml/100 g de tejido/min (quizá 80 ml/100 g/min en la corteza y 20 ml/100 g/min en la sustancia blanca). Una reducción en el flujo sanguíneo cerebral cercana a los 30 ml/100 g/min causa disfunción eléctrica celular, una condición en la cual las células nerviosas pierden su función operativa pero no comprometen su viabilidad debido a que los procesos energéticos básicos se mantienen; reducciones mayores de 18 ml/100 g/min probablemente causen una lesión estructural, dando origen al paro de los procesos de destrucción de la membrana y a muerte celular. El cerebro depende en forma crítica de la suplencia adecuada y continua de sangre oxigenada y rica en glucosa,

debido a que tiene mínimas reservas de energía y una actividad metabólica alta y continua. El consumo normal de oxígeno en la corteza cerebral promedia 6 ml por cada 100 g de tejido por minuto en la sustancia gris y 2 ml/g/min por 100 g en la sustancia blanca, mientras el consumo de glucosa oscila entre 4,5 y 7 mg/100 g/min; existen sin embargo grandes variaciones regionales para ambos parámetros. El mecanismo oxidativo llevado a cabo primordialmente en la mitocondria, tiene como objetivo la formación de fosfatos de alta energía como el trifosfato de adenosina (ATP) y el bifosfato de adenosina (ADT) e involucra el ciclo del ácido cítrico y la cadena de transporte mitocondrial de electrones; ambos procesos requieren oxígeno y glucosa. En condiciones de oxigenación normal, el metabolismo anaeróbico de la glucosa (utilización de glucosa sin participación del oxígeno) por vía glicolítica, contribuye muy poco a los requerimientos energéticos del cerebro. Esta constante demanda cerebral de oxígeno y glucosa, requiere de un volumen de perfusión elevado; en consecuencia, el flujo sanguíneo cerebral regional (rFSC) es de 40 a 60 ml/100 g por minuto; este rFSC es influido tanto por factores neurogénicos como por factores químicos relacionados con condiciones metabólicas locales y sistémicas, y es mantenido a niveles constantes a pesar de variaciones amplias en la presión arterial sistémica por medio del sistema de autor regulación del flujo cerebral. Influyen además en el rFSC la temperatura, el pH sanguíneo, la PO<sub>2</sub> sanguínea, el hematocrito y la presión intracraneana (PIC). Estos dos últimos factores tienen interés en ECV; se dice que un hematocrito de 30 a 35 promueve mejoría en el rFSC mientras la PIC es una fuerza de resistencia que define la presión de perfusión cerebral (PPC) factor importante en el tratamiento de la isquemia cerebral global.

En condiciones normales la homeostasis iónica de las neuronas mantiene una concentración intracelular alta de potasio que contrasta con una concentración extracelular también alta de sodio, calcio y cloro. Este gradiente iónico es generado por una serie de bombas de las membranas celulares que dependen de la disponibilidad de substratos de alta energía como el ATP. Casi inmediatamente después del comienzo de la isquemia, estas bombas dependientes de energía fallan produciendo una rápida acumulación intracelular de sodio y de cloro que se acompaña con un ingreso masivo de agua. Esta agua intracelular atrapada tempranamente y que es conocida como edema citotóxico produce hinchazón de las neuronas y de la glía.

De manera simultánea, el calcio entra en forma masiva a la célula tanto por canales iónicos como por canales de calcio mediados por receptores. Este incremento del calcio intracelular, liberado también desde la mitocondria y el retículo endoplásmico durante la isquemia, contribuye de manera central a la lesión irreversible y progresiva de las membranas celulares que tiene como consecuencia final la muerte celular. A estos fenómenos de lesión mediados por calcio, contribuyen otros dos de importancia capital: la acidosis láctica producto del metabolismo anaeróbico de la glucosa, y la liberación de neurotransmisores como el glutamato y el aspartato al espacio extra celular. Estos neurotransmisores liberados desordenadamente, se unen a receptores como los NMDA cuya activación contribuye al ingreso masivo de calcio y agua en el interior de la célula. El calcio y otras sustancias que adquieren toxicidad la ejercen a través de enzimas proteolíticas capaces de destruir fosfolípidos de membrana, ácidos nucleicos

y proteínas. La destrucción de la membrana es la muerte de la célula. Los fosfolípidos de membrana, constituyentes esenciales de las membranas celulares, son particularmente vulnerables; su destrucción libera ácido araquidónico cuyo metabolismo conduce a la formación de elementos intermediarios de oxígeno con carácter tóxico, conocidos como radicales libres así como ecosanoides y leucotrienos promotores de agregación plaquetaria, de reclutamiento leucocitario y de vasoconstricción. Esta secuencia de fenómenos, recluta más y más tejido isquémico potenciando los efectos letales una vez la isquemia ha cesado o se ha producido reperusión. La teoría del papel de los neurotransmisores como mediadores de lesión en la isquemia cerebral, sugiere que el glutamato y el aspartato son multiplicadores de la cascada de eventos bioquímicos dañinos para las células neurales.

En general, el ACV oclusivo o IC es tres a cuatro veces más frecuente que las hemorragias, de modo que como se mencionó son 70 u 80% de todos los ACV. En cuanto a la frecuencia por subtipos de IC existen variaciones muy grandes en los diferentes estudios; los eventos cardioembólicos contribuyen con 15 o 30%, mientras que los infartos ATTR varían entre 14 y 40% y los infartos lacunares entre 15 y 30%. Con frecuencia los infartos de causa indeterminada son tantos como 40% de todos los IC en algunas bases de datos. Estas diferencias en frecuencia dependen de múltiples sesgos tanto en series patológicas como en series clínicas en la medida en que ellas han sido realizadas con criterios diagnósticos diferentes. El advenimiento de la tomografía cerebral (TC), de la resonancia magnética (RM), de los estudios por ultrasonido de la circulación intra y extracraneana (doppler) y de la ecocardiografía, y la asignación por subtipos ha venido refinándose, ha cambiando hacia clasificaciones más homogéneas.

El IC aterotrombótico se registra cada vez con menor frecuencia debido a la popularización del ultrasonido vascular que descubre patología carotídea extracraneana y al mejor reconocimiento de otros subtipos, en especial el lacunar. Consiste en un proceso ateromatoso de la pared vascular que comparte muchos de los elementos de formación de la placa ateromatosa que tras un proceso crónico y a menudo subclínico evoluciona desde el depósito de material graso, hacia la inflamación, la proliferación celular, el debilitamiento de la banda fibrosa, el crecimiento del centro lipídico y finalmente la ruptura de la superficie de la placa que permita la agregación plaquetaria y la formación del trombo; este último es el responsable final de la oclusión de la luz vascular. Produce con frecuencia lesiones corticales y subcorticales identificables con TC y RM y su clínica es indistinguible de la que produce una embolia.

El IC embólico obedece a migración de material formado en algún punto del sistema vascular, que se deposita en los vasos cerebrales y obstruye su flujo. En contraste del ATTR, el material que ocluye la luz no se produce por un proceso localizado en el sitio de oclusión. Este material se origina con frecuencia en el corazón, pero también en la aorta ascendente, las carótidas, el sistema vértebrobasilar y con menor frecuencia en las arterias intracraneales. Por esta razón el embolismo cerebral puede ser cardiogénico, aortogénico o arteriogénico. Raramente, aire, grasa, bacterias, células tumorales, etc. pueden entrar al sistema vascular y embolizar a los vasos cerebrales.

Finalmente, conviene recordar que, además de la enfermedad ateromatosa,



otras condiciones patológicas inducen hemorragias o infartos. Una lista no debe excluir: las arteriopatías primarias con especial atención a las arteritis (asociadas con enfermedad sistémica o no) y la displasia fibromuscular, enfermedades hematológicas (policitemia, enfermedad de células falciformes, púrpura trombocitopénica trombótica, trombocitosis, etc. o trastornos de hipercoagulabilidad, cada vez mejor estudiados) y la trombosis venosa cerebral que produce combinaciones de isquemia y hemorragia tisulares de especial interés.

Aunque la clásica clasificación por subtipos de los IC ha resistido el paso del tiempo, el mejor conocimiento de la patogenia de la ECV isquémica ha conducido a otras propuestas entre las cuales conviene considerar una que redistribuye las categorías a la luz de los nuevos conceptos que han aportado las imágenes y las posibilidades de tratamiento. Bajo esta óptica los infartos cerebrales podrían clasificarse en: 1. Del territorio superficial (o pial) de las arterias cerebral media, anterior o posterior. Son ATTR o embólicos en la mayoría de los casos; se miden bien en su severidad con escalas para ACV agudo, son objetivo principal de la trombólisis y se clasifican fácilmente mediante imágenes. 2. De las perforantes profundas del sistema carotídeo: son en su mayoría lacunares aunque la microaterotrombosis contribuye a la patogenia de algunos de ellos; son de buen pronóstico y quizá sea el subtipo que obtiene menor beneficio de la trombólisis. 3. Del centro semioval, generalmente por lesión de vaso pequeño perforante cortical, indistinguibles de lo basal y con gran frecuencia asintomáticos aunque se relacionen con defectos cognoscitivos larvados.

### ***Grandes infartos supratentoriales***

Generalmente producidos por obstrucción de la arteria cerebral media o de la carótida interna, tienen gran mortalidad y quizá deban abordarse por métodos agresivos intraluminales.

***Del tálamo:*** generalmente lacunares o embólicos por oclusión de la punta de la arteria basilar, tienen características propias que combinan alteraciones cognoscitivas, motoras y sensitivas de gran impacto funcional a pesar de su reducido tamaño.

***Del tallo cerebral:*** son fáciles de sospechar clínicamente; los producidos por lesión de vaso pequeño son de buen pronóstico y objeto de prevención secundaria exitosa; los debidos a vasos medianos suelen ser funcionalmente devastadores.

***Del cerebelo:*** tanto aterotrombóticos como embólicos, los de tamaño menor son de buen pronóstico mientras que los de tamaño mayor, por ejemplo la arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) dominante, amenazan la vida por compresión del tallo cerebral y requieren identificación temprana para tratamiento quirúrgico agresivo.

***De la arteria cerebral posterior (ACP) total:*** generalmente embólicos a la punta de la basilar poseen características clínicas muy singulares y son subestimados con gran frecuencia.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico clínico del ACV es tan simple o tan complejo como quiera mirarse. Con frecuencia la identificación del ataque cerebral es hecha por los familiares del



paciente con un grado alto de precisión. Salvo una convulsión focal con parálisis postconvulsiva, es probable que ninguna situación neurológica imite el carácter agudo y focal de la alteración de la función cerebral que produce el ACV. No obstante, la clasificación oportuna del tipo y comportamiento del ACV reta los recursos de los clínicos más avezados.

La HSA merece mención independiente por lo fácil que es reconocerla y la paradójica frecuencia con que es subestimada en los servicios de urgencia; la clave diagnóstica es la cefalea a menudo sin signos focales. Se trata de cefalea súbita, intensa, acompaña de algún compromiso temporal o permanente de la conciencia y en forma excepcional con signos focales. Ocasionalmente se reconoce un sangrado premonitorio entendido como sangrado menor e intermitente al espacio subaracnoideo antes de una hemorragia masiva o letal. Por tales razones, cualquier dolor de cabeza súbito y no explicado de cualquier localización o magnitud, debe generar la sospecha de HSA y debe ser investigado por TC o por RM en busca de sangre en las cisternas basales; en ocasiones hasta de 25%, una TC falla en detectar sangre en el espacio subaracnoideo de manera que si la sospecha clínica persiste, debe practicarse una punción lumbar. En el momento en que ocurre una hemorragia mayor la presión intracraneana se acerca a la presión arterial media y la presión de perfusión cae; estos cambios parecen explicar la pérdida súbita y transitoria de la conciencia que ocurre en la mitad de los casos de HSA. Frecuentemente un intenso dolor de cabeza precede a la pérdida de la conciencia y la mayoría de los pacientes experimentan dolor de cabeza cuando la recuperan. En 45% de los casos el dolor se inicia durante el ejercicio y 10% de los pacientes tienen alguna alteración de la conciencia por varios días. Es frecuente la expresión el “peor dolor de cabeza de mi vida” y casi siempre hay vómito. Lo común es que el paciente experimente el dolor de cabeza sin signos neurológicos focales, sin embargo pueden presentarse. La parálisis unilateral del III nervio craneal en el aneurisma de la comunicante posterior, el síndrome abúlico con eventual paraparesia en la ruptura de aneurismas de la arteria comunicante anterior y signos focales como hemiparesia, afasia, anosognosia, hemianestesia, heminatención, etc., cuando coexiste una HIC son ejemplos de esta eventualidad. Reviste gran importancia en el manejo de la HSA un registro cuidadoso de los signos neurológicos iniciales, con el propósito de reconocer el comienzo y la evolución de los trastornos neurológicos tardíos. Esta práctica no debe ser suplantada por la clasificación del grado de compromiso clínico la cual constituye una buena guía para el tratamiento, pero es un registro insuficiente para el seguimiento. Conviene de toda forma, recordar la escala introducida por Boterell modificada por Hunt y Hess: **grado I:** asintomático o con ligero dolor de cabeza y rigidez nuchal; **grado II:** dolor de cabeza moderado a severo, rigidez nuchal pero sin signos focales; **grado III:** somnolencia confusión o defecto focal moderado; **grado IV:** estupor o coma persistentes, trastornos vegetativos y rigidez de descerebración; **grado V:** coma profundo y rigidez de descerebración.

En la evaluación paraclínica inicial la TC es el medio más importante. Dado que se ha impuesto una terapia quirúrgica temprana también una angiografía temprana está plenamente indicada. Conviene tener determinaciones basales de electrolitos para el diagnóstico temprano del síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética, un conteo plaquetario, determinación de PT, PTT y tiempo

de sangría y niveles de fibrinógeno.

La mayoría de los pacientes con HSA tiene aneurismas cerebrales o malformaciones arteriovenosas que requieren tratamiento quirúrgico. En consecuencia el paciente debe ser atendido en medios hospitalarios con recursos neuroquirúrgicos y unidades de cuidado crítico.

Pocos casos obedecen a trastornos primarios de la coagulación, anticoagulación terapéutica, trauma craneano y enfermedad oclusiva venosa del cerebro.

La HIC tiene manifestaciones neurológicas focales de comienzo muy rápido; la mayoría de los pacientes alcanza su máximo déficit en minutos, a lo sumo una hora. Los puntos más comunes de sangrado en orden de frecuencia son el putamen, el hemisferio cerebral, el cerebelo, el tálamo, el puente y el núcleo caudado. Sus síntomas dependen no solo de la localización sino del volumen de la hemorragia. Pequeñas hemorragias intracerebrales imitan los síntomas de un infarto cerebral y a pesar de varios sistemas clínicos que pretenden diferenciar ambas condiciones, una TC es indispensable en especial cuando se planea utilizar terapéutica específica. En algunas series de casos de pacientes con HIC, hasta 10% se ha presentado con cuadros equivalentes a un síndrome lacunar y con frecuencia se acompañan de una respuesta hipertensiva. Sólo la cuarta parte de los pacientes con HIC experimenta convulsiones, la mitad de las cuales ocurre en los primeros dos días de la hemorragia. El riesgo de convulsiones aumenta de modo significativo cuando la sangre está cerca de la corteza cerebral y, en cambio, prácticamente no existe en hemorragias profundas como las hemorragias talámicas; no obstante no hay guías establecidas para el uso agudo o crónico de medicamentos anticonvulsivantes en pacientes con HIC. Las hemorragias lobales se acompañan con mayor frecuencia que otras de dolor de cabeza pero las hemorragias lobares a menudo no son hipertensivas e invitan a una investigación adicional sobre su etiología. Muchas HIC sangran hacia el sistema ventricular y comprometen con ello la conciencia, particularmente cuando se invaden segmentos caudales del sistema ventricular. Esta complicación ensombrece el pronóstico.

La HIC tienen la apariencia de una lesión de alta densidad en la TC; en el periodo subagudo la sangre aparece rodeada por edema (zona hipodensa con relación al parenquima sano). El uso de contraste puede sugerir ocasionalmente una lesión responsable de la hemorragia como una malformación arteriovenosa o un tumor. A medida que la hemorragia se absorbe a lo largo de semanas, la imagen se hace hipodensa hasta convertirse en una verdadera cavidad con densidad de líquido cefalorraquídeo. La TC detecta prácticamente todos los casos de HIC; cuando el diagnóstico permanece en duda el examen indicado es la RM. Rara vez se utilizan punciones lumbares las cuales además podrían ser peligrosas en presencia de efecto de masa. La apariencia de la hemorragia en RM depende grandemente del tiempo de evolución de la hemorragia y del modo como se adquiere la imagen, y de la potencia de campo del equipo. En la primera semana la hemoglobina cambia de una forma oxigenada intracelular a una forma extracelular de metahemoglobina. Esta última es atrapada por los macrófagos y cambia a hemosiderina; la hemosiderina cuyo aspecto es negro en RM, es un hallazgo permanente en todos los estudios de RM ulteriores y por lo tanto es un marcador de hemorragia a largo plazo. Este cambio secuencial de la hemoglobina es responsable de la diversa apariencia que la sangre tiene en RM con el paso del tiempo; ni la secuencia T1 ni la secuencia

en T2 son diagnósticas en las primeras horas del sangrado y dado que obtener imágenes de buena calidad por RM en pacientes seriamente comprometidos es excepcional, la TC permanece como la primera modalidad diagnóstica en pacientes en quienes se sospecha HIC. La RM en cambio, resulta particularmente útil cuando se sospecha malformación vascular asociada. La angiografía cerebral no es un procedimiento de rutina en HIC salvo que quiera descartarse una malformación arteriovenosa asociada. Cuando se realiza una angiografía cerebral, se prefiere permitir algún tiempo de evolución dado que la presencia de sangre puede hacer la interpretación difícil e incluso oscurecer el diagnóstico por impedir el llenado vascular de una eventual malformación.

El diagnóstico clínico del IC comienza por la identificación de síndromes clínicos topográficos; resumimos algunas claves diagnósticas según su localización:

### ***Arteria carótida interna***

El compromiso de la arteria carótida interna (ACI) produce manifestaciones clínicas muy variables sea que ocurra en su porción cervical o en su segmento terminal supraclinoideo. El espectro va desde la total ausencia de síntomas hasta el infarto masivo hemisférico que involucra los dos tercios anteriores del hemisferio cerebral incluyendo los ganglios basales, condición frecuentemente mortal. La manifestación clínica más frecuente, sin embargo, corresponde a un cuadro que semeja a la oclusión de la arteria cerebral media: hemiplejía contralateral, hemihipoestesia y afasia cuando se compromete el territorio dominante. Con frecuencia, en una lesión de la carótida común o de la ACI la zona de máxima isquemia está localizada entre los dos territorios vasculares de la arteria cerebral media (ACM) y de la arteria cerebral anterior (ACA) más que en el centro de cada uno de ellos. La zona de lesión forma una banda elongada de anchura variable desde el lóbulo frontal hasta el lóbulo occipital. Las manifestaciones clínicas son generalmente debilidad o parestesia del brazo y solo cuando la isquemia es suficientemente extensa incluyen la cara y la lengua; si la falla de perfusión es prolongada, el cuadro será de un déficit sensorio-motor del brazo con relativo respeto de la cara y la pierna y afasia sobreagregada si se trata del hemisferio dominante y negligencia unilateral si ocurre en el hemisferio no dominante.

### ***Arteria cerebral media***

La ACM irriga tanto el territorio cortical como el profundo del hemisferio correspondiente. La oclusión de la ACM en su tronco (M1) bloquea el flujo de las arterias penetrantes o tálamo-estriadas al igual de las ramas corticales superficiales en todas sus divisiones. El cuadro clínico clásico de la oclusión total es de hemiplejía contralateral, hemianestesia y hemianopsia homónima con desviación de la cabeza y los ojos hacia el lado de la lesión, con afasia global en las lesiones izquierdas y amorfosíntesis en las lesiones derechas. La oclusión de ramas de la trifurcación de la ACM produce solamente partes de este complejo sintomático. La mayoría de las lesiones de la ACM en M1 son aterotrombóticas mientras que las lesiones de sus ramas son con frecuencia embólicas. Estas últimas tienden a afectar ramas corticales superficiales y rara vez puede sospecharse embolismo de arterias penetrantes de M1. Un émbolo que entra a la arteria cerebral media se enclava en una de sus dos principales divisiones: la superior que nutre las áreas rolándicas y

prerrolándicas y la inferior que suple los lóbulos parietal inferior y temporal medial. La lesión superior produce un denso déficit sensoriomotor en la cara, el brazo y la pierna contralaterales, con desviación ipsilateral de la cabeza y los ojos que imita el síndrome del tronco de la ACM. Estos pacientes recuperan a menudo el movimiento de la pierna y en consecuencia la marcha. Existe compromiso sensitivo severo aunque, en algunos casos, defectos sensitivos menos serios adoptan la forma de aestereoesia, agrafestesia, alteración del sentido localización táctil y de la discriminación de dos puntos, con cambios variables en la percepción el dolor y la temperatura. La oclusión de la división inferior de la ACM, menos frecuente que la primera y a menudo debida a un embolismo cardiogénico, produce hemianopsia homónima y afasia de Wernicke en las lesiones izquierdas; en las derechas, negligencia visual y otros signos de amorfosíntesis.

### ***Arteria cerebral anterior***

Una vez más, el daño que produce la oclusión de la ACA depende de la localización y el tamaño del infarto que a su vez se correlaciona con el sitio de oclusión y el patrón de suplencia del polígono de Willis. La oclusión del tallo de la ACA proximal a la arteria comunicante anterior (A1) es bien tolerado por razones obvias; cuando este segmento es responsable del flujo de ambas ACA a través de la comunicante (agenesia o hipoplasia de A1, disposición frecuente) se produce un infarto de las porciones mediales de ambos lóbulos frontales con paraplejia e incontinencia urinaria, abulia, elementos afásicos y alteraciones en la personalidad. Un infarto debido a oclusión completa de la ACA produce un déficit sensoriomotor del pie y la pierna contralaterales con muy poco compromiso del brazo y respeto completo de la cara. La pérdida sensitiva, cuando está presente, es de las modalidades discriminativas y es discreta. La oclusión de la arteria recurrente de Heubner produce afasia motora transcortical. La lesión de la arteria coroidea anterior suele producir hemiplejia contralateral, hemiestesia y hemianopsia homónima por compromiso del brazo posterior de la cápsula interna; las funciones cognoscitivas están respetadas; en las lesiones derechas hay negligencia espacial y apraxia construccional y en las izquierdas, ligero compromiso del habla o del lenguaje.

### ***Arterias del sistema posterior***

Aunque la naturaleza de la ECV de la circulación anterior y posterior es similar, los síntomas los signos y la evaluación de la enfermedad vértebrobasilar difieren significativamente. Hay varias características que orientan la localización posterior de una lesión vascular como las alteraciones del equilibrio particularmente el vértigo, el nistagmo horizontal pero especialmente el nistagmo vertical, la diplopía o la oscilopsia, la paresia de los nervios craneanos III, IV y VI, la oftalmoplejia internuclear, la hemiparálisis facial, la desviación ocular en "columpio", las alteraciones en la marcha y la ataxia, las paresias bilaterales, los trastornos cruzados motores de un lado y sensitivos del otro, la hemianopsia, el dolor de cabeza en la región posterior o en el cuello, el comienzo agudo de pérdida auditiva o tinitus, las disestesias o sensaciones quemantes en un lado de la cara y la parálisis bilateral de la cara, de la faringe o de la lengua. La lesión ateromatosa de la arteria vertebral distal al segmento foraminal (V3) produce alteración de la circulación de la región lateral del bulbo, síndrome característico por producir, entre otros signos, alteración

sensitiva de dolor y temperatura en la cara ipsilateral, disminución de la respuesta corneana, ronquera y disfagia (parálisis faríngea y laríngea), ligera paresia facial ipsilateral, disminución de dolor y la temperatura en los miembros contralaterales, nistagmo horizontal o vertical mayor cuando se mira al lado de la lesión y ataxia de la marcha. Esta misma forma de lesión puede producir infarto cerebeloso de la PICA distal que involucra el cerebelo posterior e inferior. La demostración de la naturaleza isquémica y la extensión del infarto de la PICA requiere invariablemente de RM y sus manifestaciones clínicas incluyen mareo, inestabilidad en la posición sentado o de pie, ataxia y vómito. Con frecuencia este síndrome es leve y transitorio y en consecuencia subdiagnosticado en nuestros servicios de urgencias con el diagnóstico de “intoxicación alimentaria”. La mayoría de estas lesiones tiene un curso benigno en la fase aguda y una recuperación notable de la función cerebelosa en los primeros tres meses de evolución. Grandes infartos de la PICA dominante pueden producir efecto de masa con compresión del tallo cerebral; la aparición de parálisis de la mirada conjugada bilateral, parálisis del VI par, respuestas plantares extensoras y compromiso de la consciencia son signos de inminente descompensación por compresión directa y/o hidrocefalia y requieren decompresión quirúrgica de emergencia. De manera excepcional una lesión de la arteria vertebral puede producir isquemia transitoria o infarto medular por compromiso de la arteria espinal anterior. El ultrasonido doppler transcraneal (DTC) es un medio diagnóstico no invasor de alta especificidad y sensibilidad para detectar enfermedad obstructiva de la arteria vertebral y la arteria basilar al igual que la angiografía por resonancia magnética que asociada con resonancia magnética del tejido demuestra la localización y la extensión de los infartos.

### ***Arteria basilar. Región proximal y media***

La estenosis avanzada y la oclusión de la arteria basilar comprometen el flujo de los territorios de las arterias penetrantes medias del puente; esta circunstancia se debe a que la circulación colateral proveniente de la PICA pasa a través de la arteria cerebelosa superior y de la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA) a un segmento de la basilar distal a la lesión. La región tegmental asegura su circulación por vasos circunferenciales como la AICA y la cerebrosplinal (CS) y solo se compromete cuando afecta en forma extensa el origen de estos vasos; cuando ocurre como en la lesión basilar que afecta las arterias CSs, se produce un infarto tegmental y del cerebro medio de carácter fatal.

Los principales hallazgos de estas lesiones son motores y oculomotores; los primeros se caracterizan por parálisis contralateral de los miembros con algún grado de ataxia: algunos pacientes tienen paresia mínima del otro lado o anomalías mínimas como incremento en los reflejos o ligera debilidad y plantar extensor. En ocasiones, la lesión involucra los músculos bulbares causando disartria o una completa incapacidad para hablar (anartria), disfagia e incapacidad para manejar las secreciones faríngeas; de igual manera puede observarse parálisis facial bilateral. Diplopía y oscilopsia suelen acompañar a lesiones del tegmento pónico (centros y vías oculomotoras, centros vestibulares). Una parálisis del VII nervio (hemifacial de origen axial o no periférico), la parálisis del centro de la mirada lateral ipsilateral a la lesión, una oftalmoplejía internuclear unilateral o bilateral están también presentes a menudo y con frecuencia se observa nistagmo horizontal o vertical. Las funciones

sensitivas están generalmente respetadas debido a que los tractos espinotalámicos y el tracto descendente del V son de localización algo más lateral. Cuando la lesión involucra el tegmento pónico paramediano en forma bilateral los pacientes están comatosos y una lesión bilateral estratégicamente colocada y puede producir el síndrome conocido como “cautiverio” (locked - in) el cual debe identificarse y diferenciarse del coma. A pesar de lo serias que son las manifestaciones clínicas por isquemia del territorio de la basilar, existe una posibilidad de supervivencia cuando los síntomas se tratan tempranamente con una actitud diagnóstica y terapéutica agresiva. El tratamiento mejor conocido, dado que la progresión del cuadro se asocia con trombosis retrograda, es la anticoagulación plena con heparina. El diagnóstico puede establecerse por doppler transcraneal o resonancia magnética pero una angiografía convencional, provee precisa información anastomótica que ayuda a guiar el tratamiento a largo plazo. Con frecuencia se indica la anticoagulación prolongada con warfarina por seis a ocho semanas en especial cuando se haya demostrado oclusión completa. Conviene recordar tres síndromes propios de la enfermedad de arterias penetrantes para medianas del puente (con enfermedad de la arteria basilar o sin ella): la hemiplejia motora pura con parálisis del brazo la pierna y a veces la cara sin alteración sensitiva visual o cognositiva; ocasionalmente se acompaña de oftalmoplejia internuclear, parálisis del VI par o parálisis de la mirada conjugada lateral. El segundo es la hemiparesia atáxica caracterizada por un grado menor de debilidad acompañada de ataxia del brazo y la pierna en un lado del cuerpo y el tercero es el síndrome de disartria mano torpe descrito en la sección de IC lacunar.

La enfermedad de las arterias penetrantes al tálamo (arterias tálamo geniculadas o sus ramas) producen de manera predominante un síndrome sensitivo cuyo cuadro es dominado por parestesias o hipoestesia en la cara, el brazo, el tronco y la extremidad inferior de un lado del cuerpo. La extensión de la lesión puede hacer que se involucren funciones motoras (compromiso de conexiones tálamo-estriado, o tálamo-cerebelosas) con lo cual se desarrolla ataxia y posturas distónicas o movimientos coreicos en el mismo lado del cuerpo donde existen alteraciones sensitivas. Cuando se involucra la cápsula interna se producen síndromes motores asociados. Muchos de estos cuadros clínicos son similares a los descritos para la enfermedad lacunar del encéfalo.

Merece especial interés el síndrome de la Punta de la Basilar que se produce por compromiso de las arterias penetrantes originadas en las arterias cerebrales posteriores dirigidas al cerebro medio paramediano y al tálamo. La embolia cardiogénica a la punta de la basilar produce imágenes características de lesión bilateral del cerebro medio y del tálamo asociadas con frecuencia a infarto de territorios distales de una o ambas ACP. Los infartos del cerebro medio bilateral rostral afectan el estado de conciencia, la conducta, la memoria y las funciones oculomotoras. Aunque inicialmente en coma, los pacientes se despiertan confusos y desorientados con alucinaciones visuales, auditivas y táctiles, alteraciones en la memoria y a menudo conducta apática con escasa actividad motora y verbal. Las pupilas pueden ser pequeñas y pobremente reactivas y suele haber parálisis de la mirada vertical y alteraciones en los movimientos de los ojos similares a las hemorragias talámicas. El infarto bilateral de las arterias cerebrales posteriores adiciona el síndrome con severas alteraciones visuales que pueden incluir defectos



de los campos visuales “a parches”, alteración en la visión de color o dificultad en reconocer caras, o alcanzar la ceguera completa. Las alteraciones de la memoria resultan del infarto del tálamo medial y del hipocampo y de las estructuras del lóbulo temporal adyacente. No es infrecuente una pérdida de la memoria con aspecto de Korsakoff, con o sin alteración psicomotora. Aunque la TC puede mostrar los infartos distales (ACP) la RM es indispensable para demostrar la extensión de las lesiones isquémicas al diencefalo. El estudio cuidadoso del corazón suele demostrar la fuente embólica, caso en el cual el tratamiento con heparina es mandatorio. Cuando no puede demostrarse embolia cardiogénica la angiografía por RM puede proveer una adecuada imagen no invasora del circuito vertebrobasilar proximal.

La lesión unilateral de la arteria cerebral posterior causa hemianopsia o cuadrantopsia con respeto de la visión macular. La lesión proximal que involucra a los lóbulos temporales puede producir negligencia agregada a la hemianopsia, del mismo modo que la lesión occipital izquierda que involucra las substancia blanca adyacente al cuerpo calloso produce el síndrome de alexia sin agrafia. El compromiso del lóbulo temporal medial izquierdo produce a menudo amnesia con imposibilidad para registrar elementos amnésicos nuevos, que mejora en meses. Después de las alteraciones visuales, lo más frecuente en la oclusión de la ACP son las alteraciones somatosensoriales a veces severas, por compromiso de los núcleos sensoriales del tálamo lateral o las radiaciones tálamo-parietales. Una vez más la mayoría de las lesiones de la arteria cerebral posterior son embólicas, cardiogénicas o de la aorta y la investigación suficiente de estas estructuras explica la etiología y conduce a anticoagulación permanente. De manera cada vez más frecuente la enfermedad embolígena proveniente de la aorta es indicación para reemplazo quirúrgico de la aorta ascendente.

La TC es el método neurorradiológico más usado en pacientes con sospecha de infarto o de hemorragia cerebrales; la TC demuestra sangre desde el primer momento que ha sido liberada al espacio subaracnoideo o al tejido cerebral y es por lo tanto mandatoria y superior a RM cuando se sospecha HIC o HSA o cuando estas entidades deben ser descartadas. Los defectos isquémicos en cambio, pueden tardar hasta 24 horas en dar manifestaciones propias como hipodensidad tisular. Cada vez es más importante reconocer cambios isquémicos tempranos, debido a los nuevos métodos terapéuticos que exigen descartar a aquellos pacientes con lesiones “establecidas”. La sensibilidad de la TC en isquemia de la fosa posterior es pobre. Los infartos lacunares en general y los infartos del tallo en particular son difíciles de apreciar en TC por su pequeño tamaño y el poco contraste que tienen con el tejido adyacente. No se recomienda el uso de medio de contraste intravenoso porque no ayuda al diagnóstico en la etapa aguda y puede inducir confusión.

La RM aporta datos importantes en la evaluación de la ECV sin desplazar a la TC de manera completa. Sus principales ventajas radican en detectar infartos más tempranamente que lo que lo hace la TC, permitir un diagnóstico también más temprano de los infartos pequeños especialmente de los infartos lacunares ha permitido deducir interesantes aspectos fisiológicos con el uso de medio de contraste paramagnético. Las imágenes influidas por T2 muestran los infartos como lesiones hiperintensas tan temprano como dos horas después del desarrollo de los síntomas y es un método mucho más sensible que la TC en la evaluación de los infartos de la fosa posterior. Para algunos expertos, RM es el examen de elección cuando se



sospecha lesión de la fosa posterior o IC lacunar. Las imágenes en T1 muestran los infartos como áreas hipointensas, enriqueciendo la información morfológica gracias a su mayor resolución espacial. Los IC realzan el contraste paramagnético pero la experiencia acumulada sobre su interpretación no es tan amplia como con TC. La tipificación del aspecto de la sangre en RM es un asunto complejo que se resume mejor en la Tabla 1, y obedece a los cambios metabólicos de la hemoglobina liberada en el tejido y descritos en la sección referente a HIC.

**Tabla 1.** Evolución de la señal de la sangre en RM, técnica de spin-echo y alto campo.

	Aguda (1 a 3 días)	Subaguda (3 a 14 días)	Crónica (más de un mes)
Imágenes T1	Hipo o isointensa	Hipointensa	Hiperintensa
Imágenes T2	Hipo, variando a hiperintensa	Hiper, variando a hipointensa	Muy hipointensa desde la periferia

Las imágenes vasculares por RM están en pleno desarrollo; superan al ultrasonido en la medida que muestran los grados de estenosis arterial con alguna precisión mientras proveen información sobre la vasculatura cerebral intracraneal de manera no invasora. Sin embargo, la imagen vascular por RM no supera la información sobre la morfología de la placa ateromatosa en la carótida extracraneal y no aporta los datos velocimétricos locales que provee el ultrasonido Doppler. Una de las aplicaciones más interesantes de la angiografía por RM es la visualización no invasora y de los senos venosos cerebrales, indicación en que es la primera elección.

La angiografía convencional no ha sido desplazada por imágenes no invasoras en los siguientes aspectos: detección y categorización morfológica de aneurismas, detección de malformaciones arteriovenosas y determinación de sus condiciones de llenado y evacuación, medición de la estenosis de la carótida extracraneana y evaluación del patrón de flujo intracraneal cuando se planea cirugía, completar el estudio de IC en pacientes jóvenes (arteriopatías primarias), situaciones especiales de diagnóstico de cardioembolía y planeación de cualquier procedimiento terapéutico endovascular para enfermedad oclusiva o hemorrágica.

Una de las técnicas con mayor expansión y utilidad por su favorable relación costo-beneficio ha sido el ultrasonido desarrollado a partir del ensamble de equipos de ultrasonido modo B de buena resolución con dispositivos Doppler con o sin imágenes de flujo en color (los primeros llamados caprichosamente "Dúplex" y los segundos "Tríplex"). Básicamente la técnica permite obtener imágenes vasculares de múltiples segmentos vasculares en incidencias longitudinales y transversales con información real sobre la velocidad translesión y con ello información no invasora sobre el gradiente de presión que la lesión genera. Aunque los estudios que han probado beneficios quirúrgicos para grupos específicos de pacientes con enfermedad carotídea se basan en angiografía y en mediciones del porcentaje de estenosis, es fácil comprender que son las áreas de luz residual reales, el efecto hidrodinámico medido por gradiente de presión y la microanatomía de la placa lo que condiciona los síntomas y esta información solo la provee la sonografía vascular. La sonografía Doppler en enfermedad carotídea tiene una sensibilidad de

87% con especificidad de 91% y puede además estudiar segmentos extensos de la arteria vertebral extracraneal (V2 a V3), las subclavias y el tronco braquiocefálico; sus limitaciones, además de ser incapaz de estimar lesiones intracraneanas, están dadas por la calcificación de la pared vascular que produce zonas anecoicas que engeuecen la evaluación morfológica y velocimétrica y la subvaloración de los coágulos isoecogénicos con la sangre. Por lo demás, el método depende estrechamente de la pericia del operario y sobreestima el grado de estenosis cuando se lo compara con la angiografía.

El ultrasonido transcraneal es esencialmente un haz de ultrasonido de frecuencia suficiente para obtener señales de velocidad de la sangre en los vasos intracraneanos; a pesar de ser un método ciego, brinda información muy útil en: enfermedad oclusiva significativa de la ACM; en enfermedad de la arteria basilar y en vasoespasmo por HSA; informa sobre el comportamiento funcional de malformaciones arteriovenosas y permite monitoreo vascular intraoperatorio.

La ecocardiografía es imprescindible; en la mayoría de los casos, la técnica de elección es transesofágica, con transductores multiplanares y “contraste” (inyección de microburbujas) en las cavidades derechas. Ocasionalmente debe complementarse la visualización del ventrículo izquierdo con ecocardiografía transtorácica. El método permite evaluar la aorta ascendente y descendente (todavía ciego para la parte alta del cayado), el septo interauricular, la aurícula derecha y la auriculilla, la función valvular y las válvulas protésicas con excelente detalle morfológico y funcional.

Recientemente, las imágenes isotópicas de flujo sanguíneo cerebral han sido adicionadas con el desarrollo de moléculas capaces de fijarse al tejido cerebral en proporción directa al flujo sanguíneo regional y de permanecer el tiempo suficiente para obtener imágenes, al marcar tales moléculas con isótopos radioactivos. El método se denomina SPECT por su sigla inglesa para Tomografía por Emisión de Fotón Simple y ha abierto la inmensa expectativa de llevar al uso clínico una herramienta de costo accesible para estimar el flujo sanguíneo cerebral. No obstante sus ventajas, el método no ha logrado estandarización para umbrales de isquemia, relación entre causa y efecto y estudios de provocación de isquemia con vasodilatadores, razón por la cual su uso para esta indicación es aún limitado.

## Tratamiento

El objetivo del tratamiento del ACV isquémico es la preservación de la penumbra isquémica. Estudios experimentales han demostrado que existe una graduación en los niveles de isquemia en un infarto cerebral. Hay áreas centrales gravemente lesionadas porque reciben poco o ningún flujo sanguíneo y se dañan irremediabilmente en minutos. Los tejidos que rodean este centro isquémico sufren diversos grados de isquemia pero pueden ser potencialmente viables si el flujo es restaurado o si eventuales maniobras citoprotectoras fueran empleadas (tratamiento de reperfusión y de citoprotección). Esta zona peri infarto o de penumbra isquémica ha sido definida como un área de isquemia moderada en donde la actividad eléctrica se ha perdido (rFSC menor de 30 pero mayor de 8 a 9 ml/gr/min) pero la función de las bombas de las membranas celulares permanece activa, razón

por la cual la célula puede sobrevivir aunque cese temporalmente su actividad. El área de penumbra isquémica es recuperable aún varias horas después del comienzo de la isquemia y a su recuperación van dirigidas todas las medidas terapéuticas del IC agudo.

La terapia efectiva en ECV comienza con la prevención secundaria (los datos de prevención primaria en ACV son indirectos); conviene señalar algunas particularidades.

La ya mencionada reducción de mortalidad por ECV aguda en el mundo ha sido atribuida al control de la HTA; una reducción en la incidencia de ACV y quizá en su recidiva, puede lograrse además por medio de prevención y tratamiento de enfermedades cardiacas predisponentes y abandonando el tabaco. Aunque una reducción en la incidencia y la recurrencia de la enfermedad coronaria puede lograrse reduciendo las cifras de colesterol, existe poca evidencia de que este parámetro pueda reducir directamente el riesgo de ECV; por supuesto, dado que la enfermedad coronaria es un precursor de ECV y es la principal causa de muerte en sobrevivientes a ACV y AIT, prevenir la enfermedad coronaria es una estrategia esencial para prevenir un ACV. La observación continua de hipertensos tratados y no tratados en estudios epidemiológicos prospectivos, muestra que el ACV está relacionado de manera inequívoca con HTA moderada y severa y quizá también con hipertensión leve. Para cada 7,5 mm de Hg de incremento en la presión diastólica hay 46 % de incremento en la incidencia de ACV y 29% de incremento en la incidencia de enfermedad coronaria; del mismo modo, una reducción promedio de 5,8 mm de Hg se acompaña de una reducción correspondiente en la incidencia de ACV de 42%. Casi en todos los estudios se ha hecho énfasis en la reducción de componente diastólico de la HTA. Con base en los datos epidemiológicos disponibles, se cree que en los ancianos, en quienes son comunes las elevaciones aisladas de la presión arterial sistólica, su tratamiento es inefectivo y peligroso en términos de efectos colaterales. En los últimos meses se han señalado desde diversas fuentes, que la hipotensión ortostática también se relaciona con ECV de manera directa y por lo tanto debe ser rigurosamente evaluada y evitada durante el tratamiento de HTA especialmente en su fase inicial.

De un estudio epidemiológico derivado de la población de Framingham parece claro que suspender el hábito de fumar produce reducción en el riesgo de ACV en un periodo notablemente corto. La prevención de la enfermedad coronaria, de la falla cardiaca y de la fibrilación auricular (FA) produce una reducción adicional en la incidencia de ACV. Según los conocimientos epidemiológicos actuales en falla cardiaca, su prevención se logra con el control de la obesidad y el tratamiento de la HTA. La reducción de enfermedad coronaria requiere además del control hipertensivo y de la supresión del tabaco, del tratamiento dietético y farmacológico para reducir el colesterol total y de baja densidad con aumento del de alta densidad. La diabetes y la aterosclerosis subsecuente, sin duda favorecen la presencia de ECV. La información sobre este aspecto es contradictoria pero la mayoría de investigadores aceptan que la diabetes aumenta el riesgo de ECV, expresado en "odds ratio" al doble, incluso cuando se hacen los ajustes necesarios para edad y sexo. Algunos insisten en que su influencia es mayor en mujeres mayores de 65 años.

De no prevenirse la FA tratando su precursor, la enfermedad cardiaca, la

anticoagulación permanente en pacientes mayores de 50 años y teóricamente menores de 75, permite una reducción de eventos isquémicos cerebrales de 80% ( INR 1,8 a 2,2 ). Es de gran importancia la identificación del paciente con AIT o ACV menor. Esta estrategia identifica pacientes con enfermedad carotídea o con FA. Los primeros pueden ser clasificados en candidatos a endarterectomía carotídea o pacientes que van a tratamiento con antiagregación plaquetaria y excepcionalmente con anticoagulantes. Frente a cualquiera de estas decisiones, los pacientes requieren seguimiento estrecho clínico y por ultrasonido, planeado habitualmente en un esquema de tres meses, seis meses y anual, después de la presentación de los síntomas o de una intervención quirúrgica. La conducta frente a los pacientes con FA ya ha sido mencionada. Existen subgrupos de pacientes con FA como aquellos con enfermedad coronaria, hipertrofia ventricular izquierda, antecedentes de falla cardiaca y de infarto cerebral manifiesto o silente, que requieren seguimiento estrecho por constituir subgrupos con marcadores adicionales para ACV.

Interferir en la agregación plaquetaria es, desde luego, la intervención farmacológica mejor estudiada en prevención secundaria de ECV. Cada medicamento actúa mediante mecanismos diferentes pero todos producen una reducción cuantificable en el riesgo de un nuevo ACV.

### **Acido acetilsalicílico**

Es el más antiguo de los antiagregantes plaquetarios y quizá el medicamento con el cual se ha realizado la mayor cantidad de estudios clínicos. El ácido acetilsalicílico (ASA) causa una inhibición no reversible (acetilación) de la enzima plaquetaria llamada ciclooxigenasa, vía inicial de los tromboxanos especialmente de la destinada a producir tromboxano A<sub>2</sub>; esta vía inhibe también de manera reversible, la prostaciclina I<sub>2</sub> encargada de impedir que las plaquetas se adhieran a los endotelios (esta doble acción se denomina la paradoja de la aspirina, pues el ideal farmacológico es inhibir el tromboxano A<sub>2</sub> sin alterar la síntesis de prostaciclina I<sub>2</sub>).

Existe controversia sobre la dosis diaria de ASA que previene de manera adecuada la recurrencia de ACV. Los autores europeos consideran que dosis bajas desde 75 mg/día hasta 324 mg/día lo logran, mientras la mayoría de autores norteamericanos consideran que la dosis útil no es menor de 1g/día. Con el ánimo de unificar el lenguaje y de permitir una mejor apreciación de la utilidad del ASA se creó el "Antiplatelet Trialist's Collaboration" que realizó un metaanálisis de los estudios clínicos realizados con ASA antes de 1988, en pacientes con AIT o ACV menor.

Este análisis demostró que la reducción en el riesgo, usando dosis de ASA entre 100 y 1000 mg/día en pacientes con AIT o ACV menor, era significativa cuando se media en términos de ACV, muerte vascular o infarto agudo del miocardio. En 1992 Van Gijn y diversos grupos europeos demostraron que usando una metodología similar era posible demostrar la utilidad de dosis tan pequeñas de ASA como 30 mg/día. El paso del tiempo y la revisión exhaustiva de varios de estos estudios han producido un consenso en torno al uso diario de 324 mg de ASA en la prevención secundaria de la ECV. Estas dosis no están exentas de efectos secundarios, y su acción sobre la mucosa gástrica y la presencia de hemorragia del tracto digestivo

es la más importante, factor que hace necesario un análisis de riesgo-beneficio en cada paciente.

### **Ticlopidina**

Su uso clínico se basa en varios ensayos multicéntricos, de ellos el CAST demostró en 1053 pacientes con ACV menor o lacunar, una reducción del riesgo equivalente a 23,3% tanto en hombres como en mujeres. Un segundo ensayo conocido como TASS comparó la eficacia de la ticlopidina, 250 mg dos veces al día, versus ASA 650 mg dos veces al día, en 3069 pacientes con AIT o ACV menor asignados al azar y seguidos durante tres años; demostraron una reducción de 21% en la presentación de un nuevo ACV fatal. En este estudio también se demostró que cuando se medía el evento clínico final como nuevo ACV o muerte de cualquier causa el efecto de la ticlopidina era 12% mejor que el ASA. Algunos análisis posteriores permitieron demostrar que el mejor efecto de la ticlopidina se conseguía durante el primer año y que en los dos años siguientes la cifras de prevención la acercaban al ASA. Hasta 12% de quienes consumen ticlopidina pueden experimentar diarrea y cerca de 2% experimenta neutropenia con recuentos menores a 1200 células por mm cúbico; por ello se recomienda realizar un cuadro hemático cada dos semanas durante los tres primeros meses.

### **Clopidogrel**

Es una tienopiridina similar de la ticlopidina que actúa inhibiendo la agregación plaquetaria inducida por el ADP mediante la inhibición selectiva e irreversible del receptor de ADP, inhibiendo así la activación del complejo GpIIa-IIIb que actúa como el mayor receptor del fibrinógeno en la superficie plaquetaria. Su uso clínico se sustenta en el mayor estudio clínico multicéntrico comparado con ASA realizado hasta el presente en este campo: el CAPRIE. En él se involucraron 19185 pacientes con ACV isquémico reciente, infarto agudo del miocardio (IAM) reciente o enfermedad arterial periférica sintomática. La eficacia se midió luego de tres años (observación mínima de 1,9 años) en la reducción de AVC isquémico, IAM o muerte vascular; se demostró un riesgo anual de 5,32% en quienes recibieron clopidogrel contra un riesgo anual de 5,83% en quienes tomaron ASA; en otras palabras, se produjo una disminución de riesgo de 8,7% a favor del clopidogrel. El clopidogrel también puede causar diarrea y se demostró disminución de los neutrófilos a 1200 en menos de 0,2%.

### **Triflusal**

Es un compuesto familiar de los salicilatos que actúa inhibiendo la ciclooxigenasa plaquetaria y la actividad de AMP-cíclico-fosfodiesterasa, no actúa sobre la prostaciclina I<sub>2</sub> y en el organismo es metabolizado a HTB (ácido 2-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico) que también inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP. Este medicamento ha sido experimentado ampliamente en Europa (España en especial) en enfermedades vasculares y cirugía cardiovascular. En ECV se dispone de algunos estudios clínicos controlados que incluyeron hombres jóvenes con ACV isquémico, demostrando que triflusal, 300 mg tres veces al día, versus ASA 330 mg/día producía una frecuencia de nuevo ACV, de muerte vascular o de cardiopatía isquémica de 19,8% tasa que se elevaba al 28% en el grupo

control. En otras palabras, este estudio demostró que el triflusal produce una reducción neta del riesgo de 39%.

### **Tratamiento del ACV agudo**

El diagnóstico preciso y el tratamiento (rápido en horas) es crítico. Todo paciente con isquemia aguda focal transitoria o permanente debe ser admitido para tratamiento hospitalario. En términos ideales, el mejor resultado se obtiene en unidades de cuidado crítico o unidades para ACV en donde la vigilancia médica y de enfermería sea continua. Con la escasez de estos recursos en nuestro país, se recomienda cuando menos atención hospitalaria con vigilancia por enfermeras especializadas. El manejo debe ser individualizado, basarse en una cuidadosa evaluación clínica y radiológica y asesorarse de una historia detallada. Nunca debe obviarse un examen neurovascular. Una TC cerebral inicial es esencial pero no reemplaza un examen clínico preciso (una TC es normal en las primeras horas de un IC por extenso que sea). Conviene obtener: un cuadro hemático completo que incluya conteo de plaquetas y velocidad de sedimentación globular, al igual que determinaciones de glucosa, creatinina, nitrógeno ureico, sodio, potasio, sedimento urinario, electrocardiograma y radiografía del tórax, PT, PTT y algunas veces gasimetría arterial y VDRL. Los lípidos deben evaluarse de manera tardía.

Además de las medidas generales que aseguren una vía aérea permeable especialmente a los pacientes comatosos, deben implementarse medidas para combatir desde temprano la neumonía por aspiración; habitualmente no se requiere oxígeno suplementario excepto que se demuestre hipoxemia. Dado que la autorregulación cerebral se pierde en algunas zonas de isquemia cerebral focal, la presión arterial debe medirse estrechamente en los primeros días; es frecuente una elevación moderada de la presión arterial en los primeros días de un IC la cual a menudo es un fenómeno compensatorio; su reducción rápida podría ser deletérea. Recuérdese que los pacientes con IC suelen ser hipertensos y que su umbral de autorregulación es más alto que el de los pacientes no hipertensos. Si se decide tratar la HTA, su control debe lograrse con prudencia con el propósito de no reducir el flujo sanguíneo cerebral ni mucho ni muy rápido.

El balance de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado estrechamente en los pacientes con isquemia cerebral focal. Niveles elevados de glucosa favorecen el metabolismo anaeróbico con incremento de ácido láctico en el tejido cerebral y acidosis celular secundaria. Se recomienda instalar una línea venosa periférica con solución salina normal, para una infusión de 2000 cc en 24 horas en la mayoría de los pacientes. En infartos extensos o con efecto de masa asociado con edema, puede reducirse el ingreso a 1500 cc/24h. Deben evitarse los líquidos con glucosa especialmente solución glucosada sin electrolitos.

El siguiente paso es la prevención de las complicaciones. Deben evitarse y combatirse las zonas de presión en la piel. Cuando se presume incremento de la presión intracraneana, una posición con elevación de la cabeza a 30 grados facilita el drenaje venoso y promueve la resolución del edema cerebral. Los pacientes no deben comer en las primeras 24 horas y a veces por un periodo mayor si hay trastornos de la deglución. Con frecuencia se requiere alimentación nasogástrica y algunos pacientes requerirán gastrostomía, en cuyo caso se prefiere una técnica de gastrostomía endoscópica. Con frecuencia se desarrolla disfunción vesical



transitoria; los catéteres vesicales suelen ser inevitables pero deben usarse por tiempo corto para reducir la infección urinaria por esta causa. Alternativamente se recomiendan recolectores como condones ensamblados a sondas en el varón y sonda de Foley cerrada en las mujeres. El tromboembolismo pulmonar es una complicación común en los pacientes con ACV. En ausencia de medidas profilácticas se desarrolla trombosis venosa profunda en 33 a 75% de los pacientes con hemiplejía densa, y embolismo pulmonar en cuando menos 3% de ellos. Se recomienda usar medias de compresión graduada, masaje de las piernas por cualquier medio (compresión neumática o manual) movilización temprana y bajas dosis de heparina subcutánea o heparina de bajo peso molecular.

En enfermedad isquémica aguda, no se recomiendan anticonvulsivantes de rutina salvo que se presenten convulsiones. En enfermedad hemorrágica, particularmente en HSA se recomienda fenitoína a título profiláctico. Cuando más profundas las hemorragias menor riesgo de convulsiones existe; en consecuencia se recomienda tratamiento anticonvulsivo solo en la enfermedad hemorrágica que involucra la corteza. Debe permanecerse atento al desarrollo de depresión emocional la cual suele aparecer al final de la primera semana de evolución. Su tratamiento se lleva a cabo mejor con inhibidores de la recaptación de serotonina.

El tratamiento con agentes antitrombóticos es motivo de controversia. Parece mejor indicado en la enfermedad embólica cardiogénica; muchos autores prefieren la anticoagulación con heparina no fraccionada desde las primeras horas de un evento embólico cuando ocurre en paciente con menos de 75 años y la estimación clínica del tejido comprometido sea relativamente menor y esté debidamente controlada la HTA; otros autores prefieren aplazar la anticoagulación formal hasta pasada la segunda semana. El uso de heparina IV parece también indicado en la condición llamada IC progresivo. Dado que la heparina ha sido asociada con sangrado en las zonas previamente isquémicas y con el desarrollo de trombocitopenia, las heparinas de bajo peso molecular están bajo observación con esta indicación con resultados iniciales positivos. Un estudio reciente ha demostrado beneficio con una heparina fraccionada específica.

Los agentes trombolíticos por muchos años controvertidos, han demostrado finalmente un beneficio significativo para rTPA en ACV. La ventana terapéutica es de solo tres horas, y requiere una rígida selección de pacientes sin signos tomográficos de hemorragia o de isquemia temprana. De manera explicable, los estudios con otros agentes como estreptoquinasa y uroquinasa han sido negativos y no se recomiendan en la actualidad. Aunque el activador de plasminógeno tisular ha sido aprobado por la Oficina Norteamericana de Control de Drogas y Alimentos con esta indicación, en el momento se sugiere reservar esta terapia para pacientes atendidos en centros especializados, con experiencia en el manejo de agentes trombolíticos y ajustados a un protocolo riguroso de selección y seguimiento de pacientes. Nuestro grupo en particular, piensa que la trombólisis debe indicarse solamente en infartos del territorio superficial (o pial), en punta de la basilar, centro semioval de magnitud clínica considerable y cerebelo. Los grandes infartos supratentoriales del territorio anterior, deben tratarse con trombólisis intraarterial o aproximaciones similares, mientras que todos los síndromes de vaso pequeño (lacunares entre ellos) tienen suficiente buen pronóstico como para tratarse de manera inespecífica.



Los criterios de inclusión en uso en nuestra institución, adaptados de los de la AHA son:

### ***Inclusión***

Pacientes con ACV con claro comienzo de la isquemia, isquemia; de menos de tres horas para el momento de la infusión de rTPA; TC negativa para hemorragia y para signos tempranos de infarto cerebral (juzgados por neurorradiólogo o neurólogo clínico), pacientes que llenen o cuyos parientes llenen un consentimiento informado.

### ***Exclusión***

Con elementos clínicos de infarto lacunar. Evaluar individualmente infartos masivos; con cirugía mayor en las dos semanas previas; con historia de hemorragia cerebral; con HTA no controlada (> 185 sistólica ó 110 diastólica); trauma mayor en los previos tres meses. En particular TCE con pérdida de la conciencia en los tres meses previos; con rápida mejoría de los síntomas; con hemorragia intestinal o genitourinaria en los 21 días precedentes; que hayan sido sometidos a punción arterial en un sitio no compresible en los siete días previos; con convulsiones al inicio del ACV; que reciben warfarina; que recibieron heparina en las 24 horas previas; que tienen un PT > 15; que tienen plaquetas < 100.000; que presentan glicemia < 50 ó > 400.

### ***Secuencia de procedimientos***

Valoración neurológica standard + NIHSS; llenado hoja de registro; TC cerebral simple; muestras de laboratorio; infusión rTPA: 0,9 mg x kg máximo 90 mg, 10% en bolo, 90% como infusión continua por 60 minutos; hoja neurológica paciente crítico cada hora; revisión de pruebas de laboratorio (a la brevedad posible); NIHSS a las 24 horas; TC a las 72 horas o antes si se sospecha sangrado; iniciar heparina o aspirina según indicación.

La modificación de factores biorreológicos de la sangre, ha sido postulada como una forma de tratamiento de la isquemia cerebral aguda. Aunque todos en el terreno de la controversia, existen diversos esquemas de hemodilución, que utilizan macromoléculas como el dextran de peso molecular 40, la albúmina sérica humana al 5 % o ambos, buscando reducciones del hematocrito de 41 a 32%; esta estrategia fue útil en estudios en baja escala, pero estudios mayores y multicéntricos, aunque con ventanas terapéuticas muy grandes, no mostraron beneficio. Están en desarrollo otras estrategias de reperfusión promisorias.

En materia de citoprotección para ACV, las múltiples estrategias experimentales utilizadas, muchas de ellas exitosas en el modelo animal, han fracasado en los ensayos fase II y III. No hay en consecuencia en la actualidad ningún tratamiento citoprotector eficaz y no se recomienda ninguno de ellos (Tabla 2).

### ***Tratamiento quirúrgico***

El tratamiento quirúrgico de la HIC es motivo de controversia y la individualización de cada caso es la regla. Las hemorragias de volumen menor, entre 25 y 30 ml no se benefician de evacuación quirúrgica, particularmente si se ejecuta por

**Tabla 2.** Algunos agentes citoprotectores con estudios fase II y III negativos.

Tirilazad	2 - aminoesteroide, no glucocorticoide Inhibidor de la peroxidación
RANNTAS Stroke 1996; 27:1453-58	
Lubeluzole	
Benzothiazol Stroke 1996;27:76-81	Inhibidor de la liberación de glutamato
Eliprodil Ensayos negativos, no publicados	Antagonista no competitivo receptor NMDA
Selfotel ASSIST Lancet 1997:349:9044-32	Antagonista competitivo del receptor NMDA
Enlimomab Anti I-CAM 1 Neurology 1997; 48 (Suppl): A270	Anticuerpo monoclonal
Aptiganel (Cerestat) AHA, Anaheim, 1997	Antagonista no competitivo del receptor NMDA
Fosfopenitoína No publicado	Bloqueo de los canales de Na (Inhibición de la liberación de glutamato)
Nimodipina	
Tienopiridina Bloqueador canales Ca tipo L) Venus AHA, Nashville, 1999	

medio de procedimientos traumáticos (a cráneo abierto y a ciegas), del mismo modo que no se recomiendan en hemorragias grandes de 75 a 80 cc o mayores, en especial en pacientes admitidos en coma, cualquiera que sea su tiempo de evolución, debido a que estas últimas tienen altas tasas de mortalidad y a que una eventual supervivencia ocurre en pésima condición, como estado vegetativo permanente o afasia global.

El tratamiento quirúrgico de la HSA debida a aneurisma o MAV no admite ya controversia. No obstante, el éxito del tratamiento de la HSA depende, además de la pericia y oportunidad del tratamiento quirúrgico, del manejo médico pre y postoperatorio en unidades de cuidado crítico, atendiendo tanto las variables médicas en la etapa aguda, como los riesgos de deterioro tardío.

Los mayores avances en prevención quirúrgica de ECV se han realizado a través de grandes estudios que han puesto a prueba dos procedimientos:

a) Procedimientos de revascularización del cerebro por medio de anastomosis entre la circulación extracraneal y la intracraneal: estos procedimientos han sido prácticamente abandonados después de 1989, cuando fue demostrado que la cirugía de anastomosis no protege al grupo de pacientes de una recurrencia de IC o de AIT, ni reduce la mortalidad por IC tanto de los eventos ipsilaterales al lado tratado como en cualquiera otra parte de la circulación cerebral; ningún subgrupo de este estudio obtuvo beneficio clínico o radiológico de cirugía e incluso el grupo tratado con cirugía tuvo una mortalidad mayor. Este resultado negativo fue independiente de la magnífica permeabilidad de las anastomosis a largo plazo

b) La endarterectomía carotídea contrariamente, ha demostrado en estudios simultáneos en América y Europa, ser eficaz en reducir el riesgo relativo en 17%

absoluto y 65% relativo de IC ipsilateral y muerte por IC en pacientes con AIT hemisférico o retiniano o ICm hemisférico, en pacientes sintomáticos con estenosis mayores a 70%. Este beneficio derivado de cirugía persiste incluso cuando se adiciona el riesgo potencial de una arteriografía, siempre y cuando este se mantenga en 1% o menos. Al menos para uno de estos estudios, el llamado NASCET, una angiografía es esencial para tomar decisiones operatorias. Los pacientes sintomáticos con lesiones menores de 30% no son candidatos a cirugía. Los beneficios de la endarterectomía carotídea disminuyen a medida que el porcentaje de estenosis disminuye y se aproxima a 70%; por lo tanto las medidas angiográficas, deben realizarse con rigor extremo. Finalmente, el beneficio de la endarterectomía carotídea está directamente relacionado con la habilidad del grupo quirúrgico que la realiza. Si se mantiene una morbimortalidad perioperatoria de 2,5 a 3 % el beneficio para el grupo tratado con cirugía será demostrable aún después de cinco años de seguimiento; si la morbimortalidad se aumenta a 6% y se aproxima a 10%, las diferencias teóricas entre los grupos tratados y los no tratados se anulan en los primeros 12 a 30 meses. En otros términos, a tales niveles de morbimortalidad la cirugía es inútil. Los pacientes sintomáticos con estenosis menores de 30% no requieren cirugía, del mismo modo que en la última publicación del NASCET en 1998, se demuestra que tampoco la requieren los enfermos con lesión de 30 a 49%. En el grupo de 50 a 69% se demostró una reducción del riesgo absoluto de 6,5 % lo que se traduce en la necesidad de practicar 15 endarterectomías para prevenir un ACV a cinco años; este beneficio es mayor en hombres que en mujeres y tiene mayor valor cuanto más cerca está la lesión de 69% que de 50%. Esta entrega del NASCET estableció además que el riesgo operatorio se incrementa seriamente (a más del doble) en diabéticos, cuando hay oclusión completa contralateral y cuando hay infarto ipsilateral a la TC o a la RM preoperatorias, entre otros factores. La morbimortalidad perioperatoria en este estudio alcanzó 2,7%. Los pacientes con enfermedad carotídea asintomática han sido analizados en un reciente metaanálisis que incluyó los resultados del controvertido estudio ACAS. Considerando estenosis de 50 a 99%, se acepta una reducción del riesgo absoluto de 2 % a 3,1 años, lo que traduce la necesidad de practicar más de 50 endarterectomías para prevenir un ACV a 3,1 años. En consecuencia no se recomienda el operatorio de rutina para pacientes asintomáticos con enfermedad carotídea y ésta debería ofrecerse a grupos de riesgo elevado de ACV. El autor prefiere recomendar cirugía en pacientes asintomáticos con lesiones avanzadas, cuando deben ser sometidos a procedimientos vasculares mayores como revascularización miocárdica o cirugía de la aorta torácica o abdominal, cuando existen estenosis de 90% (1,2 a 1,5 mm de luz residual) o cuando existen lesiones bilaterales, prefiriendo intervenir la más avanzada.

En los últimos meses se han acumulado informes sobre la seguridad y eficacia a corto plazo de la angioplastia carotídea con endoprótesis vascular en la carótida interna cervical, para lesiones de aspecto ateromatoso (la angioplastia-endoprótesis es de elección en enfermedad carótido – vertebral no ateromatosa como displasia fibromuscular, arteritis por radiación y otras); aunque es un método no probado frente a la endarterectomía carotídea, algunos informes preliminares sugieren que la técnica es factible, que produce complicaciones isquémicas en proporción comparable a la endarterectomía y que logra revascularizaciones incruentas, en

forma rápida y sin anestesia general. Un estudio conocido como CAVATAS ha comparado angioplastia con endarterectomía; sus datos sobre eficacia y morbilidad son difíciles de evaluar por diversas razones propias del diseño del ensayo, pero abre una sombra de duda sobre la permeabilidad a largo plazo de las endoprótesis carotídeas al informar 12 % de oclusión a un año. El valor de las endoprótesis en carótidas será determinado por el estudio CREST, iniciado a finales de 1998 y del cual se esperan resultados a mediados de 2001.

## Medicamentos en enfermedad cerebrovascular

### **Acido acetilsalicílico**

**Categoría:** salicilato. **Farmacología y farmacocinética:** el mecanismo de acción de la aspirina es mediado por la porción acetil y salicílica, así como los metabolitos del salicilato. La aspirina inhibe la enzima ciclooxigenasa para disminuir la formación de precursores de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La función antiagregante de la aspirina incluye la habilidad del compuesto en ser donador del grupo acetil a la membrana de la plaqueta. El ASA afecta la función plaquetaria al inhibir la ciclooxigenasa plaquetaria, disminuyendo la formación de tromboxano A<sub>2</sub>. Esta acción es irreversible. La aspirina también inhibe la formación de la prostaciclina endotelial (inhibidor de la agregación plaquetaria), sin embargo, esta inhibición es reversible. Estas acciones son dosis dependientes. A pesar de que hay evidencia que señala que pequeñas dosis de ASA (100 mg/día) no inhiben la prostaciclina, la dosis óptima para la supresión del tromboxano A<sub>2</sub>, no ha sido establecida. Su absorción por vía oral es rápida y completa, puede variar de acuerdo con la dosis, la forma farmacéutica y el pH gástrico. La presentación con cubierta entérica generalmente retarda su absorción. En términos de distribución su vida media es de 15 a 20 minutos y los niveles máximos plasmáticos se obtienen en una a dos horas. El tiempo para conseguir niveles sanguíneos estables es de siete días. Su eliminación es renal, como ácido libre salicílico y metabolitos conjugados. El ASA es removido mediante hemodialis y diálisis peritoneal. **Interacciones farmacológicas:** el uso con acidificadores urinarios produce disminución de la eliminación del ASA, y puede producir toxicidad por salicilato. La excreción urinaria del ácido ascórbico se incrementa, por lo que algunos autores recomiendan el suplemento con ácido ascórbico en las terapias prolongadas con ASA. El alcohol y los otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incrementan los efectos adversos gastrointestinales, como la ulceración y sangrado gastrointestinal. Los alcalinizantes urinarios, como los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los citratos, el bicarbonato, y los antiácidos, incrementan la excreción, pero rara vez las dosis deben ser ajustadas. El uso de anticoagulantes y agentes trombolíticos incrementan la posibilidad de eventos hemorrágicos. La difenilhidantoína (Epamin®), puede disminuir su metabolismo llevando al incremento en las concentraciones séricas de la fenitoína, favoreciendo su toxicidad; se recomienda el reajuste de dosis con el uso crónico de ASA y fenitoína. El uso de ASA con antibióticos como cefamandol y cefoperazona al igual que con ácido valproico (inductores de hipoprotrombinemia), puede incrementar el riesgo de sangrado. Igualmente el ASA incrementa los niveles de ácido valproico, con posibilidad de inducir toxicidad, por lo que se recomienda su vigilancia sérica. La asociación de furosemida con altas dosis de salicilato puede llevar a toxicidad por salicilato, por competición por los sitios de excreción

renal. Los salicilatos pueden desplazar el metotrexate de su sitio de unión y disminuir su eliminación renal. Se recomienda que la terapia con ASA se suspenda de 24 a 48 horas previas al uso de altas dosis de metotrexate. El uso con vancomicina incrementa la ototoxicidad. El uso de altas dosis de ASA incrementa los requerimientos de vitamina K. **Efectos adversos:** el ASA puede inducir broncoespasmo, esto tiende a ocurrir en pacientes con asma, alergias o pólipos nasales. De manera excepcional puede acompañarse de angioedema o urticaria. Los efectos adversos gastrointestinales ocurren más frecuentemente con el uso crónico y depende de la dosis. El uso de preparaciones con cubierta entérica pueden disminuir estos efectos adversos. **Sobredosis. Salicilismo:** caracterizado por tinnitus, disminución de la agudeza auditiva, confusión, diarrea, dolor abdominal, somnolencia, movimiento incontrolable de las manos, especialmente en ancianos. La sobredosis severa se caracteriza por hematuria, convulsiones, alucinaciones y fiebre. El tratamiento de la sobredosis incluye la inducción de emesis y el lavado gástrico, la administración de carbón activado y un aumento de la eliminación mediante la diuresis forzada alcalina. No se debe administrar bicarbonato porque aumenta la absorción de salicilato. Para sobredosis severa considerar hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemoperfusión. **Dosis:** para prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular se aceptan variaciones de 160 a 325 mg/día.

### **Ticlopidina**

**Categoría:** inhibidor de la agregación plaquetaria. **Indicaciones:** la ticlopidina está indicada para reducir el riesgo de recurrencia de ACV tromboembólico (tiene otras indicaciones en prevención de infarto agudo del miocardio y de síntomas en enfermedad vascular periférica). **Farmacología / farmacocinética:** del grupo químico derivado de la tienopiridina. **Mecanismo de acción:** La ticlopidina es un inhibidor de la agregación plaquetaria, 250 a 500 mg al día inhiben la agregación plaquetaria en 20 a 70% respectivamente. Dosis mayor de 500 mg por día no producen un incremento significativo adicional en la inhibición plaquetaria. Su mecanismo de acción es la inhibición del difosfato de adenosina (ADP) unido al fibrinógeno de la membrana de la plaqueta, en el receptor (complejo glicoproteína lib-IIIa ); también inhibe la liberación de constituyentes de los gránulos plaquetarios, la interacción plaqueta-plaqueta y la liberación de la plaqueta al endotelio. La inhibición de la agregación por parte de la ticlopidina persiste durante toda la vida de la plaqueta. La ticlopidina reduce las concentraciones de fibrinógeno. La absorción es rápida, 80 % o más es absorbido. La absorción se incrementa cuando la medicación se toma después de una comida. La unión a proteínas es alta ( 98%). La vida media para una dosis de 250 mg es cerca de 7,9 horas en pacientes entre los 20 a 43 años y de 12,6 horas en pacientes entre 65 y 76 años. En pacientes que reciben 500 mg al día en dos dosis la inhibición de la agregación plaquetaria es detectable a los dos días, y es de significancia clínica a los cuatro días. El estado estable se consigue entre 14 y 21 días. La eliminación es renal (60 %) y biliar/fecal (23 %). No hay evidencia de carcinogenicidad o tumorigenicidad. Se recomienda suspenderla 10 a 14 días antes de una cirugía electiva. **Interacciones:** los antiácidos disminuyen en cerca de 18 % su acción. Los anticoagulantes y los agentes trombolíticos se asocian con incremento en el riesgo de sangrado, además de hepatitis medicamentosa. Los AINEs aumentan el riesgo de sangrado. No se

recomienda su uso concomitante con el ASA, y no existen estudios que soporten claramente dicha asociación, excepto en la prevención de oclusión temprana de stents coronarios. Se ha informado aumento de niveles de difenilhidantoína. El uso de ticlopidina con xantinas incrementa la vida media de la última en un 40 %. Disminuye aproximadamente en 15 % las concentraciones plasmáticas del digital. La ticlopidina puede elevar las transaminasas al doble, esto ocurre al mes de iniciar la terapia. El colesterol y los triglicéridos se pueden incrementar en 8 a 10% después de un mes de tratamiento con ticlopidina. La cuenta de neutrófilos y el conteo plaquetario pueden disminuir en cerca de 2,4 % de los pacientes y llegan a neutropenias severas en 0,8 %. **Efectos adversos:** la mayoría de los efectos adversos reportados incluyen neutropenia o agranulocitosis, trombocitopenia, alteraciones gastrointestinales y rash cutáneo, que aparecen en los primeros tres meses de tratamiento. Las alteraciones gastrointestinales pueden ocurrir hasta en 40% de los pacientes que reciben la medicación. Estas usualmente son leves y desaparecen a la semana o dos, después de discontinuar su administración. **Precauciones:** se recomienda vigilancia hematológica a partir de la tercera semana y quizá hasta la décima. Ticlopidina debe discontinuarse dos semanas antes de procedimientos electivos que acarreen riesgo de hemorragia. **Dosis:** la dosis recomendada es de 250 mg cada 12 horas. La seguridad y eficacia no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años. La inocuidad de la administración de la ticlopidina a la mujer en embarazo o en periodo de lactancia no ha sido establecida. **Presentación:** grageas por 250 mg.

### **Heparina**

**Categoría:** anticoagulante. **Indicaciones:** ACV de origen embólico, en particular cardioembolía. La indicación en embolía aortogénica es discutida, al igual que su efectividad en embolía arterio arterial. **Mecanismo de acción:** la heparina actúa indirectamente en múltiples sitios en el sistema intrínseco y extrínseco para potenciar la acción inhibitoria de la antitrombina III (cofactor de heparina) sobre ciertos factores de la coagulación, incluyendo la trombina (factor II a) y factores IXa, Xa, XIa y XIIa, formando complejos mediante la inducción de cambios en la conformación de la molécula de antitrombina III. La inhibición del factor Xa interfiere con la generación de trombina. La heparina también acelera la formación de complejos trombina-antitrombina III, que inactiva la trombina y previene la conversión de fibrinogeno a fibrina, estas acciones previenen la extensión del trombo existente. La heparina previene la formación del coágulo estable de la fibrina mediante la inhibición de la activación del factor estabilizante de la fibrina dado por la trombina. Dosis plenas de heparina prolongan el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de trombina, tiempo de sangría y tiempo de activación del coágulo. Su unión a las proteínas es alto, primariamente a lipoproteínas de baja densidad; también se une a las globulinas y fibrinógeno. Su biotransformación es hepática. **Vida media:** de 1 a 6 horas (promedio 1,5 horas). Puede incrementarse en pacientes con insuficiencia renal, disfunción hepática y obesidad. Se puede disminuir en pacientes con tromboembolismo pulmonar, infecciones y cáncer. **Tiempo de acción:** mediante inyección intravenosa directa: inmediatamente. **Infusión intravenosa:** inmediatamente, cuando la infusión está precedida de un dosis de carga, si no, depende de la tasa de infusión. **Subcutánea:** generalmente



entre 20-60 minutos. **Eliminación:** renal, usualmente en forma de metabolitos. Sin embargo la administración intravenosa de altas dosis, cerca de 50 % se puede excretar sin cambios. No se remueve por hemodiálisis. **Precauciones:** embarazo, la heparina no atraviesa la barrera hematoplacentaria, por ello es el anticoagulante de elección durante el embarazo. No se han informado casos de defectos congénitos asociados, pero sí existen informes de aumento de pérdida fetal y prematuridad. No se contraindica la heparina en la lactancia ya que no se excreta, pero existen informes que durante este estado puede favorecer un desarrollo rápido y severo de osteoporosis. **Interacciones:** los adrenocorticoides, glucocorticoides, los salicilatos, los AINEs, la sulfpirazona, los inhibidores de la agregación plaquetaria y anticoagulantes orales pueden producir sangrado con el uso concomitante de heparina. Los antihistamínicos, glucósidos digitálicos, nicotina y las tetraciclinas, estos medicamentos contrarrestan particularmente el efecto anticoagulante de la heparina, y por ello las dosis se deben ajustarse. Los antibióticos cefamandole, cefoperazone, cefocetan junto al anticonvulsivante ácido valproico son medicamentos que causan hipoprotrombinemia, y al igual que el ácido valproico pueden inhibir la agregación plaquetaria, por lo que con el uso con heparina pueden aumentar el riesgo de hemorragia. El metimazol y el propiltiuracilo (medicamentos que pueden causar hipotrombinemia), aumentan el efecto anticoagulante de la heparina. La administración intravenosa de la nitroglicerina disminuye el efecto de la heparina, por lo que se debe ajustar la dosis. El probenecid aumenta el efecto anticoagulante de la heparina. Los agentes trombolíticos, como el activador del plasminógeno tisular, recombinante, estreptoquinasa y uroquinasa, incrementan el riesgo de complicaciones de sangrado. **Interferencia diagnóstica:** pruebas diagnósticas, tiempo de protombina: puede aumentarse, en especial a altas concentraciones de heparina, mientras que el uso profiláctico o dosis terapéuticas intravenosas la incrementan solo unos pocos segundos, para evitar este problema, la toma de la muestra se debe tomar antes o al menos 5 horas después de una dosis intravenosa única ó 12-24 horas después de una inyección subcutánea de dosis terapéutica total; función tiroidea: puede incrementar la concentración de la tiroxina, dependiendo del método usado. **Efectos adversos:** la ocurrencia de hemorragia (especialmente el sangrado gastrointestinal). Dos formas de trombocitopenia reversible relacionada con la terapia de heparina se han identificado; cada una puede ocurrir hasta en cerca de 30 % de los pacientes. Una forma leve ocurre entre el segundo y cuarto día de la terapia de heparina y mejora a pesar de continuar con la terapia. Esta condición es caracterizada por una disminución moderada del recuento de plaquetas y por la ausencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Ocurre más frecuentemente con la heparina de pulmón de bovino que la de mucosa porcina. Se ha informado una forma severa de trombocitopenia asociada al desarrollo de anticuerpos antiplaquetarios dependientes de heparina, que incrementa la agregación plaquetaria. Esta condición usualmente ocurre hacia el octavo día de la terapia y es caracterizado por la reducción severa del recuento plaquetario, hasta (5000 x mm) e incremento a la resistencia de la terapia con heparina. El uso continuo de la heparina puede llevar al síndrome del "coágulo blanco", con la formación de nuevos trombos compuestos primariamente de agregados plaquetarios y fibrina, que causan fenómenos trombóticos. Esta clase de trombocitopenia es independiente de la fuente de la heparina, dosis y ruta. Se ha informado hemorragia



adrenal, pero son casos anecdóticos. La heparina puede suprimir la síntesis de aldosterona. **Otros efectos serios que pueden ocurrir con la administración de heparina son:** reacciones alérgicas y anafilácticas. Con la administración crónica (mayor de 6 meses) puede ocurrir osteoporosis y raramente caída del cabello. **Tratamiento de la sobredosis:** ante la presencia de sobredosis, con tiempos de coagulación aumentados y sangrado activo, se requiere la administración de protamina, antagonista de la heparina. Un miligramo de sulfato de protamina neutraliza aproximadamente 100 unidades. Sin embargo las concentraciones sanguíneas de la heparina disminuyen rápidamente después de su aplicación endovenosa, por ello luego de 30 minutos solo se requeriría la mitad de la dosis de protamina para neutralizar el remanente de heparina. Para hemorragia severa se requiere la transfusión de plasma y sangre, sin que esto neutralice el efecto de la heparina. **Precauciones:** precaución especial cuando se usa ASA simultáneamente, al igual que AINEs. Conocer los efectos adversos y sus señales de advertencia. Evitar inyecciones intramusculares. **Administración:** para anticoagulación plena: un bolo de 80 unidades por kg de peso, seguido por infusión de 16-18 unidades /kg/h, con control aPTT a las 4 horas de su inicio, manteniendo un aPTT entre 50 y 70 seg. Para profilaxis de tromboembolismo pulmonar (TEP) se recomiendan 5000 unidades cada 12 horas en aplicación subcutánea. **Presentación:** frasco-ampolla de 5 ml, 25000 UI. Heparina sódica. 5000 UI x ml, frasco de 10 ml.

### **Warfarina sódica**

**Categoría:** anticoagulante. **Composición:** cada tableta contiene 5 mg de warfarina sódica ó 2,5 mg de warfarina sódica. **Farmacología:** la warfarina actúa inhibiendo la síntesis de los factores de coagulación dependientes de vitamina K, por alterar el epóxido de vitamina K, lo que produce falta de activación de los factores II, VII, IX y X. Aunque la warfarina no tiene efecto directo sobre el trombo ya establecido, ayuda a prevenir una extensión futura del mismo. Después de su administración, su absorción es casi completa y se obtienen concentraciones plasmáticas máximas en una a nueve horas. Aproximadamente 97 % se liga a las proteínas. El efecto anticoagulante generalmente se produce entre las 72 y las 96 horas y la duración de su acción puede persistir por 4 a 5 días. Es metabolizada por el hígado y su vida media es de 2 ½ días. **Contraindicaciones:** la anticoagulación se halla contraindicada en cualquier condición física localizada o generalizada, o circunstancia personal en la cual el peligro de hemorragia sea mayor que los beneficios clínicos potenciales de la anticoagulación. **Advertencias:** los riesgos más importantes asociados con la terapia anticoagulante con la warfarina sódica es la hemorragia (relacionado con la dosis y el tiempo) y menos frecuentes la necrosis y/o gangrena de la piel u otros tejidos. La necrosis parece asociarse con trombosis local y usualmente se presenta dentro de los primeros días luego del inicio de la terapia. Durante la lactancia, la warfarina se excreta en la leche materna. La insuficiencia renal o hepática disminuyen su eliminación y metabolismo, favoreciendo la aparición de efectos adversos. En los pacientes con deficiencia de proteína C se aumenta el riesgo de desarrollo de necrosis. **Los siguientes factores solos o en combinación pueden incrementar la respuesta a la warfarina:** cáncer, ICC, alteración hepática, hipertiroidismo, desnutrición, deficiencia de vitamina K, uso de alcohol, diuréticos, AINEs, uso de heparina o fibrinolíticos, metronidazol, fenitoína. **Los**

**siguientes factores solos o en combinación pueden disminuir la respuesta a la warfarina:** edema, hiperlipemia, hipotiroidismo, alcohol, antiácidos, antihistamínicos, carbamazepina, anticonceptivos orales, barbitúricos, vitamina C, diuréticos, ranitidina. **Reacciones adversas:** hemorragia de cualquier tejido o órgano, necrosis de piel, alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náuseas, colestasis hepática. La sobredosificación se manifiesta como un sangrado excesivo no esperado, en estos casos se suspende su administración y se inicia vitamina K parenteral. En caso de urgencia se puede administrar plasma fresco congelado. Las dosis de vitamina K deben relacionarse con la necesidad o indicación futura de anticoagulación. **Dosificación:** la administración y dosificación se deben individualizar en cada paciente: La dosis se debe ajustar con base en los resultados del tiempo de protombina, expresado como rango normalizado internacional (INR). En prevención secundaria por FA se recomienda 2 a 2,5 de INR; con otras indicaciones se aceptan empíricamente rangos similares. En prevención de embolía por válvula protésica se recomienda un INR mayor, quizá 2,5 a 3,5, al igual que en la prevención por causa ventricular.

### **Activador del plasminógeno tisular (recombinante) rTPA**

**Categoría:** trombolítico. **Indicaciones:** tratamiento de la trombosis aguda, se administra por vía intravenosa. Criterios de inclusión y exclusión para trombólisis en infarto cerebral agudo: ya resumidos. **Mecanismo de acción:** los agentes trombolíticos activan el sistema endógeno fibrinolítico por su unión a la arginina-valina (plasminógeno) para producir plasmina, la enzima que degrada el coágulo; se unen también al fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, incluyendo los factores procoagulantes V y VIII. La conversión del plasminógeno a plasmina ocurre en el trombo o émbolo, así como en su superficie. Los agentes trombolíticos lisan los depósitos de fibrina, donde se encuentren, por ello los agentes trombolíticos promueven la lisis de fibrina responsable de los mecanismos hemostáticos.

El rTPA es más coágulo-selectivo que otros agentes trombolíticos, uniéndose más al complejo fibrina-plasminógeno que al plasminógeno circulante. Su biotransformación es hepática y su distribución es de aproximadamente cuatro minutos. Su eliminación es de 35 minutos. **Tiempo de acción:** la trombólisis puede continuar por aproximadamente cuatro horas después de la aplicación de rTPA. El tiempo de protrombina no se prolonga más allá de 12 a 24 horas, tras terminar la terapia trombolítica. La eliminación es renal; aproximadamente 80% es excretado en la orina a las 18 horas, como metabolitos. No se ha demostrado carcinogenicidad ni mutagenicidad con el uso de este agente. No se recomienda su uso durante el embarazo. No se conoce su distribución en la leche materna, sin embargo, no han sido informados problemas en humanos. **Interacciones:** con los anticoagulantes, warfarina, enoxaparina y heparina, se incrementa el riesgo de hemorragia. Se antagoniza su efecto con los agentes antifibrinolíticos como el ácido aminocaproico, aprotinina y el ácido tranexámico. Con el uso de cefamandol, cefoperazone, cefocetan, salicilatos, AINEs y ácido valproico, se puede incrementar el riesgo de hemorragia. **Efectos adversos:** el sangrado es la complicación más frecuente y ocurre principalmente en sitios previos de punción. También puede ocurrir fiebre, pero son raras las reacciones alérgicas. Para el tratamiento de la hemorragia por el rTPA se recomienda suspender el tratamiento trombolítico, reemplazar

las pérdidas sanguíneas con sangre, plasma o expansores plasmáticos y evitar el uso de dextran. Se puede utilizar ácido aminocaproico (5 g inicialmente en la primera hora, seguido de 1 g por hora, por 4 a 8 horas. **Forma de presentación:** rTPA, vial de 50 mg o 100 mg.

### **Triflusal**

**Categoría:** antiagregante plaquetario. **Indicaciones:** está indicado como antiagregante plaquetario en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica o de enfermedades con complicaciones trombóticas como la prevención secundaria del infarto cerebral, en dosis de 300 a 900 mg por día. **Farmacología y farmacocinética:** triflusal es el ácido 2 acetoxi 4 (trifluorometil) benzoico. Está relacionado estructuralmente con los salicilatos pero no es derivado acetilsalicílico. La absorción gastrointestinal del triflusal es muy buena, con una biodisponibilidad de 83 a 100% y una fijación a las proteínas plasmáticas de 99%, tanto en el animal de experimentación como en el hombre. Se elimina en la orina como diferentes metabolitos o como triflusal inalterado. Los valores terapéuticos en sangre se obtienen después de una dosis única a los treinta minutos. Se biotransforma rápidamente a varios metabolitos con una vida media de 0,53 +/- 0,12 horas y una depuración de 45,5 +/- 11 horas. **Mecanismo de acción:** triflusal inhibe de forma irreversible la actividad de la ciclooxigenasa. También inhibe la actividad del AMPc - fosfodiesterasa y el efecto de su metabolito HTB sobre ésta es comparable al de la teofilina. Triflusal no inhibe la ciclooxigenasa vascular por lo que respeta la biosíntesis de la prostaciclina y la inhibición fisiológicas de la agregación plaquetaria mediada por esta prostaglandina. **Interacciones farmacológicas:** posee una tasa de unión a proteínas plasmáticas de 98%. Esta unión no se altera por la cafeína, teofilina, enalapril, cimetidina o warfarina. La fracción libre aumenta con los AINEs, por lo que se recomienda precaución en el uso simultáneo de estos agentes. **Efectos adversos:** triflusal puede provocar molestias gástricas que responden a la administración de un antiácido y se han descrito casos de fotosensibilidad. No produce aumento significativo del tiempo de sangría. No requiere supresión antes de cirugía. No se han observado efectos teratogénicos o embriotóxicos en los estudios experimentales. No se recomienda, sin embargo, su empleo en mujeres embarazadas a menos que los beneficios potenciales justifiquen cualquier posible riesgo. **Presentación y dosificación:** tabletas de 300 mg para prescribir 900 mg al día en tres dosis.

### **Clopidogrel**

**Categoría:** antiagregante plaquetario. **Indicaciones:** prevención secundaria del ACV; su estudio clínico CAPRIE demostró además eficacia en prevención del IAM y del desarrollo de síntomas en enfermedad vascular periférica. **Farmacología y farmacocinética:** el clopidogrel se absorbe rápidamente después de la administración oral. Se metaboliza y activa rápidamente en el primer paso hepático. El clopidogrel y su principal metabolito circulante derivado del ácido carboxílico, se unen a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Cincuenta por ciento del clopidogrel se elimina a través de las heces y la orina. Su actividad farmacológica se ha evaluado mediante la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP y la prolongación del tiempo de sangría después de su administración oral.

La administración de 75 mg de clopidogrel una vez al día, inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP desde tres horas después de la primera dosis. Después de tres a siete días se alcanza un estado estable de 40 a 60% de inhibición, el cual se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. **Mecanismo de acción:** clopidogrel inhibe significativamente la agregación plaquetaria inducida por el difosfato de adenosina (ADP) de manera selectiva y significativa. El metabolito activo del clopidogrel ejerce su acción antiplaquetaria al unirse al receptor de ADP de la membrana de la superficie plaquetaria de manera irreversible. **Efectos adversos:** la tolerabilidad gástrica parece mejor que la del ASA (325 mg/día); se ha informado neutropenia con frecuencia similar a los grupos tratados con ASA. Se presentaron reacciones cutáneas eritematosas en proporción superior al ASA. No tiene interacción medicamentosa importante al ser probado con un amplio grupo de fármacos.

### **Nadroparina**

**Categoría:** anticoagulante (antitrombótico). **Indicaciones:** prevención del tromboembolismo pulmonar en paciente con ACV. Un estudio ha demostrado eficacia favorable a tres meses sobre el curso del ACV en comparación con un grupo control tratado sin antitrombóticos. **Mecanismo de acción:** nadroparina es una heparina de bajo peso molecular con un peso promedio de 4,5 kD. Comparada con heparina no fraccionada, tiene un mayor rango de actividad anti-Xa/ anti IIa, tiene mejor biodisponibilidad y una duración mayor de acción. **Efectos adversos:** el efecto adverso más ampliamente informado es el hematoma del sitio de inyección. Se ha observado menor índice de trombocitopenia que con heparina no fraccionada. Como todos los agentes trombolíticos posee un riesgo de sangrado e interacción con fármacos que inhiben la agregación plaquetaria o con agentes trombolíticos.

## **Bibliografía**

- Ameri A, Bouser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;1:87-111.
- Biller J. Medical management of acute cerebral ischemia. *Neurol Clin* 1992;1:63-85.
- Bogousslavsky J, Janzer RC. Pathophysiology and neuropathology of ischemic stroke subtypes. In: Gorelick PB, ed. Atlas of cerebrovascular disease. *Current Medicine* 1996;4, 1- 4, 27.
- Boston Area Coagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1404-1511.
- Corbin JL. Anatomic and pathologic non-traumatic myelopathies. *Neurologic Clinics* 1991;9:585-603.
- Fischer CM. Lacunar stroke and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871-876.
- NASCET Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
- Pettersen P, Boysen G, Godtfredsen J. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989;1:175-178.
- Pradilla G, Pardo C, Daza J, Zuñiga A. Neuroepidemiología en Colombia. *Acta Neurol Colomb* 1995;11:129-133.
- Sacco RL. Frequency and determinants of stroke, In: Fischer M, ed. Clinical atlas of cerebrovascular disorders. London: Wolfe 1993;1,1-1,16.
- Vergara I. Mielopatías agudas no compresivas. *Rev Fac Med UN Colomb* 1995;43:38-41.