

AVANCES EN ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÉMICO

DR. FRANCISCO JAVIER SOTO S.
CENTRO CEREBRO VASCULAR.
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
fsotos@clinicalascondes.cl

RESUMEN

En el presente artículo se revisan los principales avances en el manejo y enfrentamiento de la patología cerebro vascular isquémica. En concreto, se abordarán aspectos epidemiológicos recientemente comunicados, estado actual de los factores de riesgo, conocimiento de la población de los síntomas de alarma y conducta a seguir, tratamiento del accidente vascular encefálico isquémico agudo con énfasis en trombolisis, estudio etiológico actual, neuroprotección, novedades en la prevención secundaria, utilidad de las unidades especializadas en el manejo de estos pacientes y perspectivas futuras.

SUMMARY

The present article reviews the main advances in the management of Cerebrovascular ischemic pathology. Specifically it deals with the latest advances in epidemiology, the state of the art of risk factors, the population's knowledge about warning symptoms and awareness of stroke, treatment with emphasis on thrombolysis, etiologic studies, neuroprotection, the latest advances in secondary prevention, utility of the stroke units, and future perspectives.

Key words: Advances/ Stroke / Ischemic.

INTRODUCCIÓN

La patología cerebro vascular isquémica es una de las enfermedades más devastadoras que existen. Se presenta abruptamente, en ocasio-

nes es mortal, en otras, produce una disrupción en la calidad de vida del paciente y su familia, quien no vuelve a ser el mismo, sin poder rehacer su estilo de vida, oficio y vínculos sociales. Siendo el impacto socioeconómico gigantesco.

En los últimos años se han desarrollado una serie de avances, que han permitido, por vez primera, un manejo del AVE isquémico agudo más racional y efectivo. Lo que requiere una permanente disponibilidad, compromiso, y actualización de los especialistas dedicados a la patología cerebrovascular. Del mismo modo, la población requiere de mayor conocimiento y capacidad de respuesta frente a la presentación de síntomas de la enfermedad.

Por este motivo me parece de la mayor relevancia la permanente actualización y discusión de las medidas para enfrentar este grave problema de salud. Este artículo, no pretende ser una revisión de este extenso tema, sino, más bien, destacar avances y perspectivas de desarrollo en este campo.

EPIDEMIOLOGÍA

El accidente vascular encefálico (AVE) isquémico constituye la segunda causa de incapacidad y muerte a nivel mundial (1). Su incidencia aumenta exponencialmente con la edad, fenómeno que estamos experimentando, de modo que se aproxima un gran aumento en el número de casos en los próximos años.

En nuestro país, ha aportado valiosa información el estudio PISCIS (2) que demuestra, en un estudio poblacional, de incidencia, en la comu-

nidad de Iquique, que los tipos más frecuentes de AVE isquémico son el cardioembólico y el de pequeño vaso, con una clara menor representación del causado por ateromatosis de los grandes vasos del cuello. Por otra parte los dos principales factores de riesgo, en este estudio son la hipertensión arterial y la fibrilación auricular, donde se deben invertir los esfuerzos en la prevención, con una detección oportuna y tratamiento adecuado de estas condiciones.

Recientes estudios poblacionales, sobre la carga económica que implica el AVE isquémico en EE.UU., muestran, que ajustando por inflación, el costo de manejo de un paciente en los períodos 1990-91 versus 2000-01 ha aumentado en un 54%, haciendo cada vez más costoso su tratamiento (3).

Las disparidades raciales han sido bien abordadas por Sacco y cols. en el Northern Manhattan Study (4) demostrando que la tasa de incidencia del primer AVE isquémico es diferente entre la población blanca (88 por 100.000 hab), afroamericana (191 por 100.00 hab) e hispana (149 por 100.000 hab). Destaca, que al comparar, en esta población, los hispanos, tienen una mayor incidencia de todos los subtipos de AVE isquémico en relación a los blancos, predominando, en hispanos, la ateromatosis intracraneana y los infartos lacunares.

FACTORES DE RIESGO

Bien conocidos, son los factores de riesgo clásicos de la patología cerebrovascular isquémica, que incluyen, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, cardiopatías, en especial la fibrilación auricular, obesidad, sedentarismo, stress y tabaquismo.

No obstante, en los últimos años, han aparecido nuevos factores de riesgo, algunos de los cuales nos impactan con especial fuerza. Uno de ellos es la contaminación ambiental y número de partículas en suspensión en el aire, de acuerdo al estudio de Helsinki (5), se asociaría incrementando la incidencia y mortalidad de AVE isquémico (6).

El síndrome metabólico, entendiéndose por este, el aumento de la adiposidad y circunferencia abdominal, intolerancia a la glucosa y alteraciones leves de los lípidos sanguíneos, ha fortalecido su asociación en los últimos estudios (7) (Figura 1).

Los factores socioeconómicos aumentarían la tasa de riesgo de sufrir un AVE isquémico, en 1.65 veces en los estratos más desprovistos económicamente, esto explicado, por la falta de detección oportuna, control y tratamiento de los factores de riesgo (8).

La presión arterial sistólica en niveles de 120 a 129, y de 80-89, para la presión arterial diastólica, también se asociaría a una mayor incidencia de AVE isquémico lo que nos lleva a recomendar a ser más exigentes en el control de los niveles de presión arterial (9).

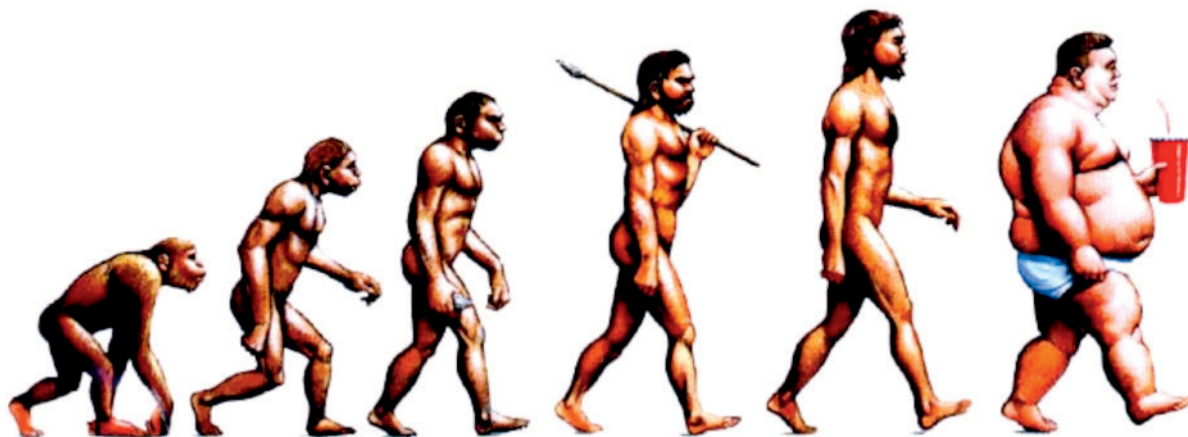
Por último, es necesario destacar, la importancia que tiene la detección oportuna de los síntomas de isquemia cerebral transitoria, con estudio y manejo inmediato, sin diferirlo en el tiempo, lo que de acuerdo a recientes estudios reduciría la tasa de AVE isquémico, a 90 días, de un 10.3% a 2.1% (10).

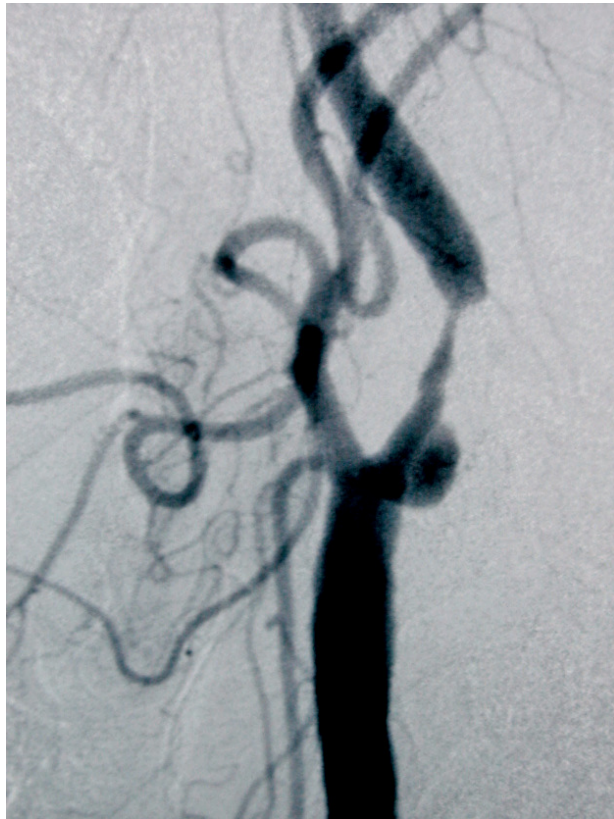
Una revisión sistemática y metanálisis, conducido recientemente, para ver el riesgo de sufrir un AVE isquémico a los dos y siete días después de un accidente isquémico transitorio (11), incluyó 10.126 pacientes y demuestra un riesgo de 3.2% a los dos días y 5.2% a los 7 días, cifra muy elevada, dado este riesgo, se debe realizar el estudio y tratamiento lo más cerca posible de la presentación de los síntomas (Figura 2).

EDUCACIÓN DE LA POBLACIÓN

Uno de los principales problemas que enfrentamos en la actualidad es la falta de reconocimiento por parte de la población de los síntomas de alarma de un AVE isquémico, y de llegar a detectarlos, el desconocimiento de la conducta más adecuada a seguir.

Un estudio brasileño, recientemente publicado, demuestra que más de un 50% de la población no consultaría en presencia de síntomas de un





accidente vascular encefálico (12).

No disponemos de estudios locales, no obstante, es claro, que existe un enorme trabajo de educación de la población, en el reconocimiento de los síntomas de alarma y el consultar rápidamente para lograr rescatar el tejido cerebral en riesgo: "tiempo es cerebro".

La American Stroke Association, ha sintetizado los síntomas de alarma, como debilidad o trastornos sensitivos especialmente si afectan a un hemicuerpo, dificultad para expresión o comprensión del lenguaje, alteración visual de uno o ambos ojos, perturbación de la marcha o equilibrio e intensa cefalea, todos ellos, de presentación súbita. Si bien estos síntomas son bastante obvios para la comunidad médica, deben ser permanentemente recordados a nuestros pacientes y familiares.

TRATAMIENTO DEL ACCIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ISQUÉMICO AGUDO

Hasta hace pocos años no se disponía de un tratamiento efectivo en el período agudo del accidente vascular encefálico isquémico agudo, no obstante, el año 1995 se publicó el estudio de NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) de trombolisis endovenosa con activador del plasminógeno tisular dentro de las primeras 3 horas del inicio de los síntomas de un AVE isquémico (13).

No obstante disponer de un tratamiento efectivo, la trombolisis endovenosa, este no se realiza en todos los casos posibles. Sorprenden las

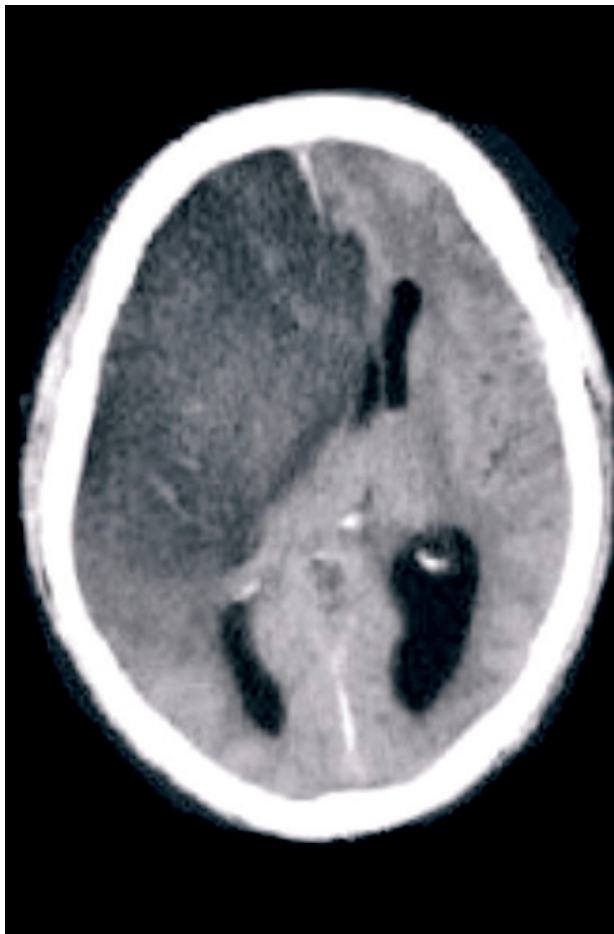
cifras comunicadas en la literatura sobre su real uso, en EE.UU., hasta hace pocos años, solo se trombolisaba un 2% de los pacientes potencialmente rescatables en hospitales generales, cifra que se eleva a un exiguo 6% en los hospitales universitarios (14).

Esta situación, de no trombolisar, los pacientes con indicación, en nuestro medio, se da en la actualidad. La causa es multifactorial, a saber, falta de educación de la población, la que consulta muy tardíamente; trombolíticos no disponibles en todos los centros; escasez o inadecuada distribución de neurólogos y aspectos médico-legales que, en ocasiones, perturban la mejor toma de decisiones. Desgraciadamente, incluso en lugares donde se dan todas las condiciones, no se trombolisa, dado factores de desconocimiento y falta de priorización de estos pacientes, para actuar con rapidez. Es necesario el desarrollo e implementación de centros multidisciplinarios y proactivos, a lo largo de todo el país, que tengan la capacidad de realizar trombolisis endovenosa.

En nuestro centro cerebrovascular, hemos implementado el uso de trombolisis combinada, que consta de dos etapas. La primera, se inicia en el mismo momento que disponemos de la información del scanner o resonancia, en forma endovenosa, con una dosis que incluye un bolo de TpA, del 10% de la dosis total de 0.9 mgs por kg de peso para un máximo de 90 mgs, para luego continuar con infusión endovenosa, habitualmente sin sobrepasar los 30 mgs totales por esa vía, mientras el paciente accede al pabellón de hemodinamia, donde se visualiza angiográficamente la arteria ocluida, se inicia la infusión selectiva de TpA intrarterial en la arteria más proximal posible al sitio de oclusión, infundiendo una dosis que se gradúa según recanalización y respuesta clínica, nuevamente sin superar los 30 mgs de dosis por esta vía. Este protocolo nos ha dado favorables resultados, permitiendo optimizar revascularización, buenos resultados clínicos, disminuir la dosis total de trombolítico, lo que permite suponer menores complicaciones hemorrágicas. Existen estudios en curso para probar y validar sus ventajas.

Otro avance a destacar, se refiere, al análisis combinado de tres trials europeos, en el infarto maligno o completo de la arteria cerebral media, patología que en su evolución conlleva una mortalidad del 90% y secuelas funcionales gravísimas en los escasos sobrevivientes. El resultado del estudio combinado, de estos trials, de pacientes tratados con hemicranectomía descompresiva, demostró con el poder estadístico necesario la utilidad de este procedimiento neuroquirúrgico, tanto en la sobrevida, como en la calidad de vida de los sobrevivientes a esta ominosa lesión (16) (Figura 3).

Por otra parte, se han explorado nuevos trombolíticos, como desmoteplase, intentando ampliar la ventana terapéutica, de 3 a 9 horas, en pacientes con mismatch perfusión/difusión, que se refiere a pacientes, en que existe una diferencia considerable entre la imagen de difusión y la de perfusión, lo que traduciría el área de penumbra isquémica, potencialmente rescatable, sin embargo, en la reciente presentación del estudio DIAS-2, los resultados no han sido significativamente favorables (15). Esta es un área de desarrollo, donde es claro, que se tendrán noticias de resultados favorables para ampliar la ventana terapéutica en el futuro próximo.



ESTUDIO ETIOLÓGICO ACTUAL

En la actualidad, para definir con cierta certeza, la etiología de un accidente cerebrovascular isquémico se requiere, como mínimo, realizar por una parte un estudio de vasos del cuello y por otra, un estudio de las cavidades cardíacas en búsqueda de una fuente embólica cardiogénica.

En el estudio de los vasos del cuello, disponemos de doppler carotídeo, angio resonancia, angio tac y angiografía convencional, siendo este último, el más preciso y que en el período agudo nos permite intervenciones terapéuticas como la trombólisis intrarterial y angioplastia con stenting. Es importante señalar que los métodos más sofisticados (angio tac, angio resonancia y angiografía digital) nos permiten evaluar la vasculatura intracraneana, que es responsable de la etiología de muchos casos, especialmente, como ya se ha mencionado, en la población afroamericana, hispana y asiática. El estudio de vasos de cuello e intracraneanos, busca en especial placas de ateroma, estenosis críticas y disecciones arteriales, en los últimos años han irrumpido como una etiología frecuente, especialmente en jóvenes.

El estudio de cavidades cardíacas requiere la realización de ecocardiografía de superficie y transesofágica que además nos permite evaluar el arco aórtico, fuente frecuente de embolias cerebrales. No se ha demostrado, con el poder estadístico necesario, el rol etiológico del foramen oval permeable con o sin septum aneurismático en el AVE isquémico, así como la utilidad de su cierre.

Finalmente, si no arribamos a puerto, en especial pacientes jóvenes, sin factores de riesgo vascular, se justifica realizar estudios de trombofilia y de mesenquimopatía oculta. Es necesario destacar que se reporta hasta un 20% de accidentes vasculares encefálicos sin causa conocida o criptogénicos en centros de alto nivel. Escapa al propósito de este artículo la revisión de los grandes avances en el campo de las imágenes cerebrales.

NEUROPROTECCIÓN

Hasta la fecha los estudios de fármacos neuroprotectores han sido particularmente decepcionantes. Uno de los últimos ensayos no demostró utilidad para el NXY-059 fármaco en el cual existían esperanzas, no obstante ha sido frustrante el traslape de los resultados experimentales en animales a los estudios poblacionales en humanos (17). Por el momento no está probada la utilidad de ningún fármaco neuroprotector.

AVANCES EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

Desde una perspectiva general, debemos enfocarnos en la detección y tratamiento adecuado de los factores de riesgo vascular, así como el fomentar medidas de estilo de vida saludable, me refiero a la dieta mediterránea y la actividad física regular. Estas medidas de salud pública son la base de la prevención primaria de la patología cerebrovascular isquémica.

En aquellos pacientes que ya han tenido un AVE isquémico no cardioembólico, el uso de aspirina sigue siendo la terapia de prevención más efectiva, que ha demostrado una disminución del riesgo de recurrencia de un segundo evento vascular cerebral de un 23%. Se recomiendan dosis bajas, que van entre los 100 a 325 mgs por día. Los otros fármacos antiplaquetarios, es decir, aspirina 25 mgs más dipiridamol de liberación prolongada 200 mgs, dos veces al día, y clopidogrel 75 mgs al día, se reservan para aquellos pacientes intolerantes a aspirina sola o bien que estando en aspirina presentan recurrencias.

La evidencia no demuestra beneficio de la adición de clopidogrel a la aspirina en la prevención secundaria, aumentando los riesgos de hemorragia discretamente (20). Del mismo modo, no se ha demostrado una superioridad de la terapia con aspirina más dipiridamol versus clopidogrel (22).

Han aparecido nuevos estudios sobre el beneficio de la anticoagulación en fibrilación auricular. Aunque su rol está muy bien probado en prevención secundaria, algunas dudas se han despejado en el rol de diferentes agentes antitrombóticos en FA no valvular en la prevención primaria del AVE isquémico (18).

Al comparar, pacientes con FA, warfarina vs controles, warfarina redujo un 64% la tasa de AVE isquémico, los agentes antiagregantes plaquetarios sólo lograron una reducción de 22%.

Al comparar warfarina directamente con antiagregantes plaquetarios la tasa de riesgo se redujo en un 39% en favor de warfarina, con un riesgo de hemorragias extracraneanas mayores de solo 0.3 % anual, para los anticoagulantes, lo que lo hace una terapia segura.

La anticoagulación es sustancialmente más efectiva que la antiagregación plaquetaria en la prevención primaria de pacientes con FA.

Los procedimientos endovasculares, de gran valor actual y promisorio futuro, no serán revisados en esta oportunidad, menciono, que aún se encuentra pendiente la controversia y comparación real, de la endarterectomía carotídea vs angioplastia carotídea con stent.

Basado en la información aportada por el estudio SPARCL (19) existe evidencia para recomendar el uso de atorvastatina en dosis altas en pacientes con un accidente isquémico transitorio o un accidente vascular encefálico isquémico disminuyendo las recurrencias.

UNIDADES DE STROKE

La utilidad de las unidades de stroke ha sido reforzada por nuevos estudios y su implementación en más lugares debe ser difundida (21). Se ha visto que aquellas unidades que manejan en forma protocolizada y sistemática estos casos, obtienen mejores resultados, previniendo adecuadamente las complicaciones médicas, como son, la neumonía aspirativa, con una precoz evaluación de deglución, prevención de trombosis venosa de extremidades inferiores con uso de heparinoides, medidas físicas y activación, manejo de los trastornos del ánimo, donde la depresión es frecuente y como un factor muy importante en los resultados obtenidos, la rehabilitación precoz e intensiva.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Las áreas que generarán avances en el futuro próximo se encuentran en el desarrollo vertiginoso de las imágenes, lograr seleccionar en forma más certera y rápida, aquellos pacientes que se beneficiarán de trombolisis, aquellos que se recuperarán espontáneamente y los que tendrán una hemorragia cerebral si son tratados, la recuperación tisular cerebral con el uso de células totipotenciales adecuadamente diferenciadas con factores de crecimiento y citokinas, estudios genéticos para la cuantificación del riesgo individual, una población cada vez más educada sobre el reconocimiento, conducta y trascendencia de esta patología, entre otros muchos.

Cada año, existe una notable dedicación de gente comprometida por lograr avances en el campo de la patología cerebro vascular isquémica, el cuestionamiento crítico de las conductas empleadas y el medir por resultados que realmente importen al paciente y su familia. Por este motivo, este sintético artículo está cayendo en obsolescencia en el mismo momento de escribirlo, esto enaltece al género humano, por su incansable capacidad de seguir haciéndose preguntas y buscar respuestas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et als. Global and regional burden of disease and risk factors. *Lancet* 2006; 367: 1747-57.
2. Lavados P, Sacks C, Prina L, et als. Incidence, case- fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *Lancet Neurol* 2007; 6 : 140-8.
3. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A et als. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke* 2007; 38: 2180-84.
4. White H, Sacco R, et als. Ischemic stroke subtype incidence among Whites, Blacks and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005; 111: 1327-1331 .
5. Kettunen J et als Associations with fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke* 2007; 38: 918-922.
6. Miller KA, Siscovick DS et als. Long – term exposure to air pollution with incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2007; 356: 447-458.
7. Chen KL, Hsu HC, Sung FC et als. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke : an 11 year prospective cohort in Taiwan community. *Atherosclerosis* 2007; 194: 214-221.
8. Lisabeth LD et als. Neighborhood environment and risk of ischemic stroke: The Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIC) Project. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 279-287.
9. Hsia J, Margolis KL, Eaton CB et als. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115: 855-860.
10. Rothwell PM et als. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on recurrent stroke: a prospective population-based sequential comparison. *Lancet Neurol* 2008; 6: 953-960.
11. Giles M, Rothwell P. Risk of stroke early after transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1063-1072.
12. Pontes- Neto OM et als. Stroke awareness in Brazil: alarming results in a community-based study. *Stroke* 2008; 39: 292-296.
13. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-7.

14. Wardlaw J, Sandercock P, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: Where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 1437-1442.
15. Warach S et als. Clinical benefit of desmoteplase treatment in patients with moderate to severe stroke: Further results of the DIAS-2 trial Late breaking Clinical Trials. International Stroke Conference 2008.
16. Jüttler E, Hacke W et als. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (DESTINY). *Stroke* 2007; 38: 2518-2525.
17. Diener et als. NXY-059 for the treatment of acute stroke. Pooled analysis of the SAINT I and II Trials. *Stroke*.2008; 39: 1751-1758.
18. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Meta analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
19. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A et als. High dose atorvastatin after stroke or TIA. *N Engl J Med* 2006, 355: 549-59.
20. Bhatt D, Fox K, Hacke W, et als. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
21. Bernhardt J, Chitravas N, et als. Not all stroke units are the same. *Stroke* 2008; 39: 2059- 2065.
22. Sacco R. et als. Aspirin and Extended release Dipyridamole versus Clopidogrel for recurrent stroke *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1238-51.