

IV. Manejo agudo del infarto cerebral

Antonio Araúz,* Fernando Barinagarrementeria,** Hugo Navarrete,*** Gabriel Ascanio,**** Miguel Osorno,*****
Luis Miranda,* Marco Antonio Alegría,***** Juan Manuel Escamilla,***** Carlos Cantú*****

* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, México, D.F.

** Hospital Ángeles, Querétaro, Qro. *** Neurólogo, Tijuana, B.C.

**** Hospital Ángel Leño, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jal.

***** Clínica 25 Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, N.L. ***** Hospital Central Militar, México, D.F.

***** Hospital Naval, México, D.F. ***** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.

Las estrategias terapéuticas contra el infarto cerebral agudo están encaminadas, por una parte, a restaurar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y, por otra, a modificar las alteraciones bioquímicas que ocurren en la cascada isquémica (neuroprotección) con el fin de reducir el volumen del tejido cerebral dañado.¹

Trombolisis intravenosa

La trombolisis se basa en el reconocimiento de que la mayoría de los eventos isquémicos cerebrales se deben a la oclusión arterial cerebral. Administrada por vía intravenosa es posible reestablecer el FSC, aunque su uso se asocia con un elevado riesgo de hemorragia cerebral.² En los últimos cinco años se reportaron cinco ensayos clínicos controlados en los que se utilizaron diferentes trombolíticos.³⁻⁷ Los estudios realizados con estreptokinasa fueron suspendidos prematuramente por la elevada frecuencia de complicaciones hemorrágicas, por lo que su uso está proscrito en EVC. Por otra parte, en 1996 la *Food and Drug Administration*, con base en un estudio realizado en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, aprobó el uso del activador tisular del plasminógeno humano (rtPA) para su uso en las primeras horas de un infarto cerebral.³ A continuación se resumen los aspectos más importantes de éste y el resto de los estudios relacionados con el tema.

Estudio Norteamericano de los Institutos Nacionales de Salud (NINDS)

Estudio que comparó el uso de rtPA contra placebo en EVC isquémico en las primeras tres horas de evolu-

ción. La dosis de rtPA empleada fue de 0.9 mg/kg, administrados 10% de la dosis en bolo y el resto en infusión continua durante 60 minutos. De los pacientes tratados con rtPA, 39% tuvieron recuperación completa o casi completa a los tres meses, comparado con 26% en el grupo placebo y el beneficio se mantuvo a un año. La frecuencia de hemorragia cerebral sintomática fue mayor en pacientes tratados con rtPA, sin aumentar la mortalidad global. Los factores que incrementaron el riesgo de hemorragia fueron la mayor gravedad en el déficit neurológico al ingreso y la evidencia de edema o efecto de masa en el estudio de tomografía basal. En el cuadro IV.1 se describen los criterios de inclusión y exclusión que se recomiendan en la actualidad para el uso de rtPA en infarto cerebral agudo y en el cuadro IV.2 las recomendaciones de manejo en el paciente sometido a trombolisis.

Estudios europeos de trombolisis intravenosa con rtPA

El estudio europeo de trombolisis Intravenosa (ECASS-I)⁴ incluyó a pacientes con infarto carotídeo de menos de seis horas de evolución y comparó rtPA a razón de 1.1 mg/kg contra placebo, administrados en un lapso de 60 minutos. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, el estudio sugirió que la presencia de signos tomográficos tempranos reduce la eficacia y aumenta los riesgos de hemorragia. Con base en lo anterior se realizó la segunda parte de este estudio (ECASS) II,⁵ en el que se incluyeron a pacientes con menos de seis horas de evolución, que recibieron rtPA a razón de 0.9 mg/kg de peso vs. placebo. Se excluyeron a los pacientes con hi-

Cuadro IV.1. Criterios de inclusión/exclusión para trombolisis intravenosa.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">a) Edad de 18 años o más.b) Diagnóstico clínico de infarto cerebral.c) Déficit neurológico susceptible de cuantificarse por medio de la escala NIH.d) Momento conocido del inicio del infarto (menos de 180 minutos antes de la trombolisis).e) TAC de cráneo sin evidencia de hemorragia.	<ul style="list-style-type: none">a) Sintomatología leve o que mejora rápidamente.b) Historia de hemorragia intracraneal.c) Crisis convulsivas al inicio.d) Isquemia o trauma craneal severo dentro de los tres meses previos.e) Cirugía mayor en las dos semanas previas.f) Historia de hemorragia sistémica en las últimas tres semanas.g) Presión arterial sistólica > 185 mmHg, o presión diastólica > 110 mmHgh) Glucemia menor de 50 mg % o mayor de 400 mg %.i) Síntomas de hemorragia subaracnoidea.j) Punción arterial en un sitio no susceptible de comprimir, o punción lumbar.k) Cuenta plaquetaria menor a 100,000/mm³.l) Tratamiento con heparina en las últimas 48 horas asociado a TTP prolongado.m) Mujeres embarazadas o lactando.n) Ingesta actual de anticoagulantes con TP mayor de 15 segundos.

Cuadro IV.2. Manejo del paciente sometido a trombolisis.

1. Vigilancia en Unidad de Terapia Intensiva las primeras 24 horas.
2. Monitoreo frecuente de la presión arterial y del estado neurológico.
3. Evitar líneas arteriales y venosas, a menos que sean indispensables.
4. Evitar también el uso de sondas nasogástricas y vesicales.
5. Ante la presencia de cefalea, náusea, vómito, aumento de la presión arterial, deterioro del nivel de conciencia, aumento del déficit neurológico o un nuevo déficit neurológico, debe realizarse tomografía de cráneo urgente, para descartar hemorragia cerebral.
6. Ante sospecha de complicación hemorrágica, deben medirse tiempos de coagulación, cuenta plaquetaria y concentración de fibrinógeno. Cruzar sangre y preparar de seis a ocho unidades de crioprecipitado o plasma fresco y 10 unidades de plaquetas de donador único.
7. Si la tomografía revela hemorragia cerebral, las alteraciones relacionadas con el estado de hipofibrinogenemia deben corregirse y evaluarse la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

Debe evitarse el uso de fármacos antiagregantes plaquetarios o antitrombóticos en las 24 horas siguientes a la trombolisis.

podensidad mayor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media en la tomografía inicial. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos, lo que deja claro que el uso de rtPA después de tres horas de evolución no se asocia con pronóstico favorable y sí con una elevada frecuencia de hemorragia cerebral sintomática.

Basados en el estudio NINDS las recomendaciones prácticas para el uso de rtPA en EVC agudo, son las siguientes:

1. El rtPA intravenoso a dosis de 0.9 mg/kg con una dosis máxima de 90 mg y administrado el 10% de la dosis en bolo, seguido por infusión durante 60 minutos es el tratamiento recomendado en pacientes con evolución hasta de tres horas de isquemia cerebral. Esta terapia no puede ser recomendada más allá de tres horas de evolución (nivel de evidencia I, grado A).
2. La terapia trombolítica no puede ser recomendada a menos que el diagnóstico sea hecho por médicos con experiencia en el diagnóstico clínico del infarto

cerebral y en la interpretación de tomografía craneal. Si la tomografía basal demuestra hipodensidad mayor de un tercio del territorio de la arteria cerebral media, existe mayor riesgo de hemorragia, por lo que la terapia trombolítica debe ser evitada (nivel de evidencia I, grado A).

3. La terapia trombolítica no puede ser recomendada para pacientes que tengan los criterios de exclusión del estudio NINDS.
4. La terapia trombolítica no debe ser administrada si no se cuenta con las facilidades de cuidados intensivos y banco de sangre adecuados y debe tenerse precaución extrema en pacientes con deterioro del estado de conciencia (nivel de evidencia I, grado A).
5. En la medida de lo posible, los riesgos potenciales del uso de rtPA deben ser discutidos con el paciente y sus familiares.

Trombolisis intraarterial

Los agentes trombolíticos pueden ser introduci-

dos directamente en el vaso ocluido por un trombo y esta vía ofrece potencialmente más eficacia y menos complicaciones sistémicas. Se requiere de la realización de una angiografía cerebral, localizar la arteria ocluida por el coágulo y navegar con microcatéter al sitio de la oclusión. Los agentes habitualmente utilizados son urokinasa (UK), rtPA y pro-UK a dosis menores que las requeridas por vía intravenosa.

El uso de trombolíticos por esta vía se ha justificado por los resultados de varias series de casos y los estudios *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT 1 y 2)*.^{8,9} En resumen, los resultados de estos estudios han mostrado cerca de 40% de recanalización total y cerca de 35% de recanalización parcial, que no necesariamente reflejan eficacia clínica.

El estudio PROACT II incluyó a pacientes con oclusión de la ACM documentada por angiografía convencional dentro de las primeras seis horas de evolución y con mayor gravedad clínica en comparación con otros ensayos clínicos. Se utilizaron 9 mg de proUK intraarterial más dosis bajas de heparina, y se compararon contra un grupo que recibió únicamente dosis bajas de heparina. Los pacientes tratados con proUK tuvieron un beneficio absoluto del 15%, sin embargo, la frecuencia de hemorragia intracerebral fue de 10%, contra 2% en el grupo control. Este estudio fue el primero en demostrar beneficio en pacientes con infarto cerebral con más de tres horas de evolución. En la actualidad se desarrolla el estudio PROACT III, que permitirá establecer el beneficio real de esta terapéutica.

Los resultados de series de casos en los que se ha comparado trombolisis intraarterial con UK o rtPA intravenoso combinado con trombolisis intraarterial, han sugerido una posible eficacia de ambos modos de terapia, aunque no existen hasta ahora ensayos clínicos controlados con ninguna de estas modalidades. Tampoco existen estudios que evalúen el uso de trombolisis en isquemia vertebrobasilar. Algunas series pequeñas y no controladas sugieren un posible beneficio del rtPA intravenoso en infartos con esta localización, pero sin evidencia suficiente que justifique su uso rutinario.

Con base en los estudios anteriores, la trombolisis intraarterial debe ser realizada por especialistas en técnicas neurointervencionistas y en centros de experiencia. Por ahora esta modalidad debe considerarse como experimental y ser utilizada sólo en protocolos de investigación. No existen estudios controlados con otro tipo de fibrinolíticos, por lo que no se justifica su uso fuera de protocolos de investigación aprobados por un comité de ética (nivel de evidencia II a V, grado B).

Neuroprotectores

Este tipo de terapia tiene como objetivo principal limitar el área isquémica y mejorar la morbimortalidad posterior a un evento isquémico cerebral.¹⁰ Se revisan a continuación los fármacos de este tipo con mayor importancia clínica.

Nimodipina

Los antagonistas de los canales de calcio (Ca) pueden reducir el daño isquémico directamente al bloquear la entrada de Ca a la célula o indirectamente al disminuir la liberación de glutamato. La nimodipina es el fármaco de este tipo que se ha estudiado más extensamente, tanto por vía oral como intravenosa. El estudio *The Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial (INWEST)*¹¹ demostró que la administración intravenosa de nimodipina no sólo no es de utilidad, sino que además se asocia con una mayor morbimortalidad. El estudio fue suspendido prematuramente por la mala evolución del grupo tratado con nimodipina, directamente relacionado con el desarrollo de hipotensión arterial.

En relación con administración por vía oral, el metaanálisis de cerca de 3,000 pacientes tratados, sugirió que pudiera ser de beneficio cuando se utiliza en las primeras 12 horas de evolución.¹² Sin embargo, el estudio VENUS (*Very Early Nimodipine Use in Stroke*) en el que se incluyeron a pacientes en las primeras seis horas de evolución, no demostró diferencias significativas en el seguimiento a tres meses.¹³

Con base en los estudios anteriores, no existe evidencia actual que demuestre el beneficio de la nimodipina en el infarto cerebral agudo (nivel de evidencia I, grado A).

Otros neuroprotectores

Otros fármacos con aparentes efectos neuroprotectores, han sido evaluados en diferentes momentos sin encontrar efectividad de los mismos; de ellos puede mencionarse a la pentoxifilina, naloxona, dipiridamol, citilcolina, piracetam y difenilhidantoína, entre otros, en los que NO existe evidencia científica que justifique su uso en la actualidad^{14,15} (nivel de evidencia III a V, grado C).

Anticoagulantes en el infarto cerebral agudo

En infarto cerebral aterotrombótico

Los infartos cerebrales aterotrombóticos con sintomatología progresiva frecuentemente se han considerado como indicación de anticoagulación a pesar de que no existen estudios clínicos controlados que demues-

tren su utilidad. En el metaanálisis de los estudios realizados con anticoagulación hasta 1998 se demostró que los anticoagulantes no fueron superiores al tratamiento control después de isquemia cerebral transitoria (ICT) o infarto cerebral no progresivo y que su uso se asoció con mayor riesgo de hemorragia.^{16,17}

Más recientemente el estudio internacional de ictus cerebral (IST: International Stroke Trial) evaluó el efecto de la terapia antitrombótica en la fase aguda del infarto cerebral.¹⁸ Su principal objetivo fue aportar evidencia de la seguridad y eficacia de la aspirina o heparina, utilizadas en las primeras 48 horas de evolución. La tasa de recurrencia de IC a los 14 días fue menor en los pacientes que recibieron heparina, pero se asoció con incremento de complicaciones hemorrágicas, por lo que la diferencia en cuanto a muertes o recurrencia de IC no fatal no fue significativa.

Con base en lo anterior, hasta ahora no existe evidencia que demuestre la utilidad de anticoagulantes en pacientes con infarto cerebral agudo aterotrombótico (nivel de evidencia II a V, grado B).

En infartos de la circulación vertebrobasilar

En pacientes con afección vertebrobasilar desde hace varios años y de manera empírica se acepta el empleo de anticoagulación como tratamiento en la fase aguda, en especial cuando existen signos de progresión o de deterioro neurológico.¹⁸ A pesar de que hasta ahora no existen estudios que apoyen su eficacia, algunos reportes de casos anecdóticos han sugerido que pueden ser de utilidad.¹⁹ (nivel de evidencia III a V, grado C).

En disección arterial

En los casos de disección de las arterias cervicocerebrales gran parte del daño cerebral es secundario a complicaciones tromboembólicas, por lo que estudios no aleatorizados han sugerido el uso de anticoagulantes por un periodo de tres a seis meses²⁰ (nivel de evidencia III a V, grado C).

En infarto cerebral agudo cardioembólico

A pesar de que los anticoagulantes disminuyen sustancialmente el riesgo de recurrencia en pacientes con cardioembolismo agudo, existen dos interrogantes que deben considerarse en vista de sus potenciales complicaciones: a) cuál es la dosis óptima de anticoagulación a usar y b) cuál es el tiempo ideal en que debe iniciarse. En cuanto a la primera, se recomienda iniciar con heparina en infusión, con una dosis que prolongue el tiempo parcial de tromboplastina (TTP) a 1.5 veces sobre el control y posteriormente reemplazarla por anticoagulación oral, manteniendo un índice internacional

normalizado (INR) de anticoagulación entre 2 y 3. Debe evitarse el uso de bolo de impregnación de heparina.^{21,22}

El tiempo ideal para su inicio continúa siendo tema de debate, estudios clínicos no controlados no han reportado complicaciones aun cuando la anticoagulación se inicie en etapas tempranas;^{23,24} sin embargo, considerando que la transformación hemorrágica ocurre con frecuencia en las primeras 48 horas de evolución de un infarto cerebral y que los anticoagulantes pueden inducir hematomas masivos, se sugiere que la anticoagulación se inicie después de 48 horas, siempre contando con un estudio tomográfico de control, en el que se descarte hemorragia o transformación hemorrágica. En presencia de hipertensión arterial, edad avanzada, leucoaraiosis o infarto extenso, se debe retrasar el tratamiento con anticoagulantes por lo menos durante dos semanas e iniciarlo una vez que el control por tomografía demuestra ausencia de hemorragia.²⁴

Recomendaciones

Se recomienda la utilización de anticoagulantes para prevención de recurrencia en los casos de infarto cerebral cardioembólico; en especial si se trata de infartos pequeños (nivel de evidencia II a V, grado B)

En los casos de infartos extensos o presencia de hipertensión arterial descontrolada se sugiere retrasar el uso de anticoagulantes por lo menos durante dos semanas e iniciarla una vez que un control tomográfico descarte hemorragia (nivel de evidencia III a V, grado C).

En los casos en los que se decida anticoagulación se sugiere iniciar con heparina estándar y no prolongar el TTP a más de dos veces, por lo que se emplea el control, para continuar después con anticoagulantes orales (nivel de evidencia III a V, grado C).

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

En los últimos años las HBPM han demostrado ser tan eficaces como la heparina estándar o no fraccionada (HNF). Su actividad anticoagulante es por activación inhibitoria contra el factor Xa y la trombina. Diversas investigaciones y observaciones han sugerido que las HBPM que se administran una o dos veces por día por vía subcutánea, pueden ser más efectivas y seguras que la HNF. Sin embargo, no se ha demostrado en forma convincente mejoría funcional o reducción de la mortalidad en enfermedad cerebrovascular.^{25,26} El estudio TOAST (*Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment*) comparó la administración de una HBPM en infusión continua durante siete días contra placebo, iniciados en las primeras 24 horas de evolución de un infarto cerebral y no demostró diferencia significativa

en la proporción de pacientes con pronóstico favorable en el grupo tratado con HBPM.²⁶

Aunque es indudable la seguridad de las HBPM y la facilidad en su uso, al no requerir de pruebas de coagulación para ajuste de dosis, las evidencias actuales no recomiendan su uso en forma sistemática en el infarto cerebral agudo (nivel de evidencia I, grado A).

Antiagregantes plaquetarios

El tratamiento temprano con antiagregantes plaquetarios ha sido evaluado sólo con aspirina en dos estudios en pacientes en las primeras 48 horas de evolución. En el estudio IST,¹⁸ ya mencionado previamente, no existieron diferencias entre pacientes tratados con aspirina 325 mg, heparina, ambas o ninguna, en la mortalidad a 14 días, o en la mortalidad o dependencia a seis meses. El subanálisis mostró una reducción en la recurrencia a las dos semanas en el grupo de pacientes tratados con 325 mg de aspirina. Resultados similares fueron reportados por el Estudio Chino de Infarto Cerebral Agudo (CAST: Chinese Acute Stroke Trial), con 160 mg de aspirina.²⁷

Recomendaciones

El uso de aspirina a dosis de entre 160 y 325 mg, en las primeras 48 horas de evolución de un infarto cerebral no modifica la mortalidad e incapacidad, pero disminuye la frecuencia de recurrencia en los primeros 14 días de evolución (nivel de evidencia II a III, grado B).

REFERENCIAS

1. Adams HP, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta J, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation* 1994; 90: 1588-601.
2. Adams HP, Brott T, Furlan AJ. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: A supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1996; 27: 1711-18.
3. The National Institute of neurological disorders and stroke rtPA stroke study group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-95.
4. ECASS Trial Group. Predictors of good outcome. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 182-4.
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245-51.
6. Clark WM, Wissman S, Albers GW. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019-26.
7. Hommel M, Besson G, Srradj AJ, for the MAST-E Group: Multi-

center acute stroke trial- Europe trial: Predictors of good outcome. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 183-7.

8. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. The Prolyse in acute cerebral thromboembolism trial (PROACT): Results of 6 mg dose tier. *Stroke* 1996; 27: 164-9.
9. Furlan A, Higashida R, Wechsler L. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: A randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism. *JAMA* 1999; 282: 2001-3.
10. Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke* 1997; 28: 866-72.
11. Wahlgren NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T for the INWEST Study Group. Intravenous Nimodipine West European Stroke Trial of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 204-10.
12. Mohr J, Orgogozo JM, Harrison MJG. Meta-analysis of oral nimodipine trials in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994; 4: 197-203.
13. Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, Limburg M. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS). *Stroke* 2001; 32: 461-5.
14. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) group. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* 1997; 28(13): 2347-52.
15. Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, Schwiderski VE for the Citicoline Stroke Group. A Phase III randomized efficacy trial of 2000 mg of citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology* 2001; 57: 1595-602.
16. Sandercock PAG, Van der Belt A, Lindley R, Slattery J. Anti-thrombotic therapy in acute ischemic stroke: An overview of the completed randomized trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 17-25.
17. The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857-65.
18. International Stroke Trial (IST) Collaborative Group. The international stroke trial: A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
19. Caplan L. Occlusion of the vertebral or basilar artery. *Stroke* 1979; 10: 277-80.
20. Schievink W. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 344: 898-906.
21. Cerebral Embolism Task Force: Cardiogenic brain embolism; the second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-31.
22. Cerebral embolism study group: Cardioembolic stroke; immediate anticoagulation and brain hemorrhage. *Arch Intern Med* 1987; 147: 636-41.
23. Chamorro A, Vila N, Alday M, Tolosa E. Early anticoagulation after large cerebral embolic infarction: A safety study. *Neurology* 1995; 45: 861-5.
24. Albers GW, Easton JD, Sacco RL, Tea P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 1998; 114(5): 683s-98s.
25. Kay R, Wong SW, Yu YL, Chan YW. Low molecular weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1588-93.
26. Publications committee for the trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (deparinoid), and outcome after acute ischemic stroke. *JAMA* 1998; 278: 1265-72.
27. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group: CAST: Randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-9.