

# Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral

Fernando Barinagarrementeria Aldatz  
Carlos Cantú Brito  
Antonio Arauz Góngora



Editorial Alfíl

**TERAPÉUTICA DE LA  
ENFERMEDAD VASCULAR  
CEREBRAL**

**2ª edición, 2011**



# Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral

## **Fernando Barinagarrementeria Aldatz**

Neurólogo egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.  
Miembro de la Academia Nacional de Medicina.  
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.  
Profesor de Neurología, Universidad del Valle de México, Querétaro.

## **Carlos Cantú Brito**

Profesor del Curso de Posgrado de Enfermedad Vascular Cerebral, UNAM.  
Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM.  
Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema Nacional de Investigadores. Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

## **Antonio Arauz Góngora**

Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Profesor titular de Neurología. Universidad La Salle, y del curso de posgrado en Enfermedad Vascular cerebral, UNAM.  
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores

**2ª edición, 2011**



**Editorial  
Alfil**

## **Terapéutica de la enfermedad vascular cerebral**

Todos los derechos reservados por:  
© 2011 Editorial Alfíl, S. A. de C. V.  
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael  
06470 México, D. F.  
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57  
e-mail: [alfil@editalfil.com](mailto:alfil@editalfil.com)  
[www.editalfil.com](http://www.editalfil.com)

ISBN 978–607–7504–39–9

Dirección editorial:  
**José Paiz Tejada**

Editor:  
**Dr. Jorge Aldrete Velasco**

Revisión editorial:  
**Irene Paiz, Berenice Flores**

Revisión técnica:  
**Dr. Jorge Aldrete Velasco**

Ilustración:  
**Alejandro Rentería**

Diseño de portada:  
**Arturo Delgado**

Impreso por:  
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.  
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos  
03800 México, D. F.  
Junio de 2011

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

---

---

## Autores y colaboradores

---

### AUTORES

#### **Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldaz**

Neurólogo egresado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema Nacional de Investigadores. Profesor de Neurología, Universidad del Valle de México, Querétaro, Qro. Fellow de la *American Heart Association*, de la *American Neurological Association* y de la *American Academy of Neurology*. Profesor Invitado en las Universidades de Miami, San Antonio en Texas, Sao Paulo y Navarra.

#### **Dr. Carlos Cantú Brito**

Profesor del Curso de Posgrado de Enfermedad Vascul ar Cerebral, UNAM. Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

#### **Dr. Antonio Arauz Góngora**

Clínica de Enfermedad Vascul ar Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Profesor titular de Neurología, Universidad La Salle. Profesor titular del curso de posgrado en Enfermedad Vascul ar Cerebral, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores

## **COLABORADORES**

### **Dr. Abraham Majluf**

Investigador “C”, Instituto Mexicano del Seguro Social. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Hematólogo, Centro Médico “Gabriel Mancera”, IMSS.

### **Dr. Edgar Nathal**

Profesor de Neurocirugía Vascular, UNAM, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, México, D. F. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, México, D. F.

---

---

# Contenido

---

Prefacio .....	IX
1. Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral ..	1
2. Medidas generales y de sostén en el paciente con enfermedad vascular cerebral aguda .....	23
3. Neuroprotección en isquemia cerebral aguda .....	39
4. Trombólisis intravenosa en isquemia cerebral aguda .....	49
5. Infarto cerebral agudo. Reperusión invasiva .....	61
6. Agentes antiplaquetarios en la prevención del infarto cerebral no cardioembólico .....	71
7. Prevención secundaria de la isquemia cerebral: estrategias terapéuticas adicionales al uso de antitrombóticos .....	91
8. Anticoagulantes en la prevención de la isquemia cerebral ..	107
9. Estenosis carotídea aterosclerosa. Cómo decidir una endarterectomía vs. la colocación de <i>stent</i> vs. sólo tratamiento médico .....	121
10. Tratamiento de la hemorragia intracerebral parenquimatosa .....	141
11. Hemorragia subaracnoidea: diagnóstico y manejo médico ..	153

<b>12. Hemorragia subaracnoidea. Tratamiento quirúrgico y endovascular</b> .....	<b>173</b>
<i>Edgar Nathal</i>	
<b>13. Tratamiento de la hemorragia secundaria a antitrombóticos</b>	<b>201</b>
<i>Abraham Majluf Cruz</i>	
<b>Índice alfabético</b> .....	<b>215</b>

---

---

## Prefacio

---

*Fernando Barinagarrementeria Aldatz, Carlos Cantú Brito,  
Antonio Arauz Góngora*

En los albores del siglo XXI hablar de terapéutica de la enfermedad vascular cerebral no es nada que sorprenda. Sin embargo, estos avances son muy recientes y, a pesar de ellos, la actitud hacia el manejo y el pronóstico de la enfermedad vascular cerebral es pesimista de parte de muchos médicos. Fue en el último cuarto del siglo pasado en el que cambió la terapéutica de la enfermedad vascular cerebral. En el decenio de 1950 se realizaban los trabajos pioneros en cirugía carotídea, siendo hasta 1988 cuando el Dr. Henry Barnett, investigador principal del estudio NASCET, demostró en un impecable estudio la utilidad de la endarterectomía carotídea en pacientes con estenosis sintomática mayor de 70%. En el año 1968 fue cuando investigadores del *Massachusetts General Hospital* descubrieron el mecanismo de acción de la Aspirina® y pocos años después el mismo Dr. Barnett dirigió el Estudio Canadiense de Aspirina® y demostró la eficacia de este fármaco en la prevención de la enfermedad vascular cerebral isquémica. A partir del decenio de 1970 siguieron numerosos estudios que permitieron conocer la dosis y el espectro de acción de la Aspirina® en diferentes enfermedades vasculares. Así, en la década de 1990 aparecieron estudios que demuestran la eficacia de otros agentes antiplaquetarios, como clopidogrel y la combinación Aspirina®-dipiridamol aumentando las alternativas terapéuticas. A finales de 1995 el Dr. Thomas Brott, en aquel entonces de la Universidad de Cincinnati dirigiendo el estudio rTPA-NINDS, demostró la eficacia de la trombólisis intravenosa en pacientes con infarto cerebral de menos de tres horas de evolución con un aceptable rango de seguridad y eficacia. Otros estudios de trombólisis intravenosa con rTPA realizados por investigadores europeos permitieron definir con más detalle

las características de los pacientes ideales para esta terapéutica. Hace poco meses el Dr. Werner Hacke presentó los resultados del estudio ECASS3, en el que demostró la eficacia de la trombólisis intravenosa en un tiempo hasta de 4.5 horas de evolución. En estos primeros años del presente siglo los avances no dejan de aparecer: estatinas, angioplastia con *stent* e indicaciones de hemicraniectomía, entre otras estrategias, son ofrecidas hoy a pacientes de todo el mundo.

Los autores de este libro hemos vivido de cerca esta historia y queremos compartirla con el lector. Durante estos años nos hemos ilusionado y también nos hemos frustrado con resultados negativos. Nos hemos emocionado con resultados positivos. Lo que es claro que el conocimiento y la ciencia avanzan y el médico que se enfrenta cotidianamente a pacientes con enfermedad vascular cerebral debe mantener la mente alerta y el acervo de conocimientos actualizado para poder ayudar a sus pacientes.

En esta ocasión hemos invitado a dos brillantes colaboradores: Abraham Majluf, hematólogo del Instituto Mexicano del Seguro Social, con notable experiencia en trombosis y particularmente en aterosclerosis y una de las mayores experiencias en el uso y las complicaciones de los agentes antitrombóticos, y el Dr. Edgar Nathal, neurocirujano del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con gran experiencia en cirugía vascular. A ellos nuestro agradecimiento y reconocimiento por su valiosa aportación a esta obra.

Este libro intenta actualizar a todo aquel médico interesado en la enfermedad vascular cerebral con los conocimientos prácticos para aplicarlos en su ejercicio diario de la medicina. Está escrito de una manera práctica y amable, con la seguridad de haber puesto en práctica los conceptos aquí vertidos en la mayoría de los capítulos. Este libro tiene antecedentes de versiones preliminares previas, aparecida la primera hace 18 años, y de otras versiones posteriores. Todas ellas fueron recibidas generosamente por estudiantes, enfermeras, médicos generales y diversos especialistas, y esperamos que esta edición no sea la excepción.

Los autores de este libro somos ante todo amigos y viejos cómplices en la academia. Hemos compartido muchas horas juntos. Horas de estudio, de desvelo, de conferencias, de viajes. Hemos compartido una buena parte de nuestra vida académica y la hemos dedicado al estudio y la enseñanza de la enfermedad vascular cerebral. Es un modesto esfuerzo que ponemos hoy a su servicio para el beneficio de sus pacientes.

*Para Alicia, Begoña, Iñaki y Andoni*  
*Para Luzma, Luis Carlos y Carlos María*  
*Para Alma, Eduardo y Fernando Arauz*

Dr. Fernando Barinagarrementeria Aldatz



---

## Prevención primaria de la enfermedad vascular cerebral

---

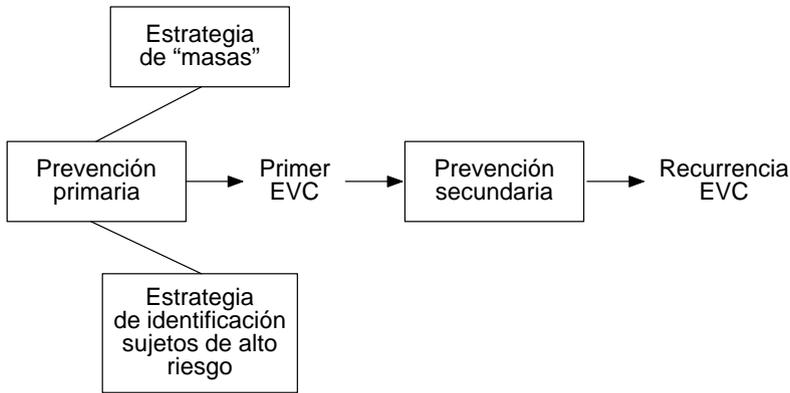
La gravedad del problema de salud que representa la enfermedad vascular cerebral (EVC) queda manifiesta en la revisión de diferentes datos epidemiológicos. La EVC es la segunda causa de muerte en todo el mundo y la principal causa de invalidez.<sup>1</sup> Se estima que en 2005 hubo 16 millones de primeros eventos cerebrovasculares y 5.7 millones de muertes por EVC en el mundo;<sup>2</sup> 87% de las muertes ocurrieron en los países en vías de desarrollo.

La EVC comienza a ser tan frecuente como la enfermedad coronaria. En un estudio epidemiológico de población en el Reino Unido que analiza la incidencia de eventos vasculares en los territorios coronario, cerebral y periférico se demuestra que los eventos cerebrovasculares son tan frecuentes como los coronarios en la comunidad estudiada, sobre todo en las mujeres.<sup>3</sup>

La recurrencia de EVC es de 5 a 15% durante el primer año y hasta de 40% a los cinco años; la mortalidad durante el evento agudo es de 25 a 30%, durante el primer año es de 15 a 25% y a los cinco años es de hasta 60%, lo cual disminuye en forma notable la esperanza de vida.<sup>4</sup> En parte, esta elevada mortalidad se atribuye a otros eventos cardiovasculares (coronariopatía isquémica y enfermedad vascular periférica) que se desarrollan a largo plazo en pacientes que presentaron un primer infarto cerebral.<sup>5</sup>

Además, entre 25 y 40% de los sobrevivientes permanecen con secuelas que llevan a la dependencia parcial o total, y se estima que hasta 30% desarrollan demencia durante los meses siguientes.<sup>4</sup>

Con base en la información previa, es evidente que el abordaje más efectivo para disminuir la repercusión de la EVC es la prevención, la cual se clasifica en



**Figura 1–1.** Prevención de la enfermedad vascular cerebral.

primaria y secundaria (figura 1–1). La prevención primaria se basa esencialmente en dos estrategias:

1. Estrategias de orientación e información a la población a través de medios de comunicación masivos (TV, radio, periódicos y revistas) sobre los conocidos factores de riesgo vascular y la necesidad de su detección temprana para su modificación oportuna.
2. Identificación de individuos de alto riesgo para desarrollar EVC y otros problemas cardiovasculares, en quienes deben aplicarse diferentes intervenciones para modificar su perfil de riesgo.

La piedra angular de las estrategias de prevención de la EVC se basa en el conocimiento de los factores de riesgo vascular y el mantenimiento de un estilo de vida saludable. Los factores de riesgo se clasifican en no modificables, como la edad y el género, y modificables, que son susceptibles de intervenciones que cambian favorablemente los factores de riesgo.

## FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES

A pesar de ser factores no modificables, identifican a los individuos con mayor riesgo de EVC y, por lo tanto, a los que requieren medidas de prevención más rigurosas mediante el tratamiento de los factores de riesgo modificables.

### Edad

El factor más determinante para desarrollar EVC es la edad. La incidencia de EVC aumenta de manera exponencial con el paso de los años; se estima que en

México hay tres casos por cada 10 000 habitantes en personas  $\leq$  50 años de edad y que se incrementan a 30 casos por cada 10 000 entre los 50 y los 75 años de edad, y hasta 170 casos por cada 10 000 después de los 75 años (datos preliminares: estudio BASID, comunicación personal). El riesgo de EVC se duplica con cada década sucesiva después de los 55 años de edad.<sup>6</sup>

## Género

Se considera que la incidencia es 1.25 veces mayor en los hombres que en las mujeres. Las excepciones se presentan entre los 30 y los 44 años de edad y después de los 75 años, cuando las mujeres tienen un riesgo ligeramente mayor que los hombres. Aunque la EVC es más frecuente en los hombres, la mortalidad es mayor en las mujeres, al parecer porque tienen mayor longevidad.<sup>6</sup>

## Raza

La raza influye en la incidencia y mortalidad de la EVC. La incidencia de EVC y su mortalidad son mayores en la raza negra y en la hispanoamericana en EUA.<sup>7,8</sup> En el estudio BASIC (*Brain Attack Surveillance in Corpus Christi*) los mexicanoamericanos tuvieron un exceso de 15 a 110% (dependiendo de la edad) de eventos cerebrovasculares en comparación con la raza blanca.<sup>9</sup>

## Historia familiar de enfermedad vascular cerebral

La historia familiar de EVC tiene importantes implicaciones preventivas como factor de riesgo para EVC. Se estima que el riesgo de EVC en familiares de primer grado de un paciente con infarto cerebral es 2.3 veces mayor y el riesgo de cardiopatía isquémica es 2.1 veces mayor. Los hijos de padres con enfermedad cardiovascular prematura desarrollan desde la niñez un perfil adverso de riesgo cardiovascular a través de factores genético-ambientales, con mayor frecuencia de obesidad, hiperglucemia y dislipidemia.<sup>6</sup> Por lo tanto, los antecedentes vasculares constituyen un excelente marcador de la presencia de otros factores de riesgo vascular establecidos susceptibles de tratamiento.

## Bajo peso al nacer

Los estudios recientes han puesto en evidencia que en los individuos prematuros (con un peso  $<$  2 500 g) el riesgo de sufrir EVC se duplica en la vida adulta, aunque no se tiene una explicación de esta asociación.<sup>10,11</sup>

## FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

Existen varios factores bien documentados que se asocian con un primer evento cerebrovascular y con clara evidencia de que su tratamiento adecuado produce reducción del riesgo y se describen en detalle. Otros factores potenciales están menos documentados y se revisan sólo brevemente.

### Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo modificable más importante para la EVC isquémica y hemorrágica.

Las principales características de la HTA en la EVC son:

1. Las cifras elevadas ( $> 120/80$  mmHg) de presión arterial (PA) están directa e intensamente relacionadas con la mortalidad vascular y global, sin que exista evidencia de ningún umbral,<sup>12</sup> de tal forma que el riesgo, iniciando con  $115/75$  mmHg, se duplica con cada incremento de  $20/10$  mmHg en la PA.
2. Todas las formas de hipertensión (sistólica aislada, diastólica o combinada) incrementan el riesgo de EVC, pero en las personas mayores de 50 años de edad la PA sistólica  $> 140$  mmHg es mucho más importante como riesgo cardiovascular que la presión arterial diastólica.
3. La posibilidad de que los hipertensos desarrollen EVC es entre tres y cuatro veces mayor que en los sujetos normotensos. Los individuos con valores de PA sistólica  $120/139$  mmHg y PA diastólica  $80/89$  mmHg deben considerarse prehipertensos; en ellos el riesgo también es 1.5 veces mayor que en individuos normotensos.<sup>13</sup>
4. Además, la coexistencia de la hipertensión con otros factores de riesgo aumenta de manera sinérgica la probabilidad de la enfermedad vascular cerebral: la concurrencia de HAS, sexo masculino y tabaquismo incrementa entre 12 y 20 veces el riesgo de EVC, mientras que la HAS con diabetes mellitus lo aumenta de 12 a 15 veces.
5. La presión arterial debe ser evaluada regularmente. Se recomienda medir la presión sanguínea cada dos años en todos los adultos y promover la modificación del estilo de vida, que incluye control de peso, moderación en el consumo de alcohol, disminución del consumo de sal y la práctica de ejercicio de manera regular. Si la TA persiste  $\geq 140/90$  mmHg después de tres meses de modificar el estilo de vida, deberá iniciarse un tratamiento antihipertensivo regular. Si la TA inicial es mayor de  $180/100$  mmHg, deberá iniciarse un tratamiento antihipertensivo, además de la modificación en el estilo de vida.
6. El objetivo es conseguir valores normales menores de  $120/80$  mmHg. Varios estudios han comprobado el beneficio derivado del tratamiento adecua-

do de la HTA. En un metaanálisis se encontró una reducción de 29% en todos los tipos de EVC en el grupo con tratamiento. De hecho, la reducción de 5 a 6 mmHg en la tensión arterial diastólica disminuye hasta 40% el riesgo relativo de EVC.

7. La HTA sistólica aislada asociada con la edad avanzada también es un factor de riesgo importante para la EVC y requiere tratamiento. En el estudio *Systolic Hypertension in the Elderly Program* se demostró que el tratamiento de la HTA sistólica aislada se relacionó con una reducción de 36% de EVC,<sup>14</sup> mientras que el *Syst-Eur Trial* se suspendió cuando la reducción del riesgo relativo alcanzó 42% en el grupo tratado.<sup>15</sup>
8. Los resultados de numerosos estudios comparativos no indican la superioridad de ninguna clase farmacológica respecto a las demás.<sup>16,17</sup> Sin embargo, el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack*) evidenció que la clortalidona era más eficaz que otros antihipertensivos,<sup>18</sup> mientras que el estudio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) mostró que el losartan era superior al atenolol en los pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo.<sup>19,20</sup> El control y el apego estricto al tratamiento hipertensivo deben ser mayores en pacientes portadores de otros factores de riesgo como diabetes mellitus o evidencia de daño a órganos blanco debido a la HTA.
9. El estudio INSIGHT<sup>21</sup> es un estudio importante que logró demostrar que nifedipino de liberación prolongada podía disminuir la morbimortalidad cardiocerebrovascular comparándose con Co-amilozida (hidroclorotiazida más amilorida) en pacientes hipertensos entre 55 y 80 años de edad con al menos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (diabetes, dislipidemias, tabaquismo, obesidad, etc.). La potencia del estudio fue suficiente para demostrar también beneficios de la calcificación coronaria, reducción del grosor de la íntima-media carotídea, mantuvo el filtrado glomerular, hubo menos casos de diabetes en el grupo tratado con nifedipino de liberación prolongada.

## Tabaquismo

El tabaquismo aumenta el riesgo en los diferentes tipos de EVC, aunque es mayor en las personas menores de 55 años de edad y disminuye conforme pasan los años.<sup>22</sup> También se ha demostrado una relación con la intensidad del tabaquismo. En el *Nurses Health Study* las mujeres que fumaban más de 25 cigarrillos al día tuvieron 2.7% de aumento en el riesgo de padecer EVC.

Evitar la exposición al humo del tabaco ambiental también es importante en la prevención primaria.

El tabaquismo también incrementa el riesgo de hemorragia parenquimatosa en los pacientes hipertensos y, sobre todo, el riesgo de hemorragia subaracnoidea, que fue hasta 10 veces mayor que en las pacientes no fumadoras.<sup>23</sup>

Los mecanismos mediante los cuales el tabaquismo genera este notable aumento en la frecuencia de EVC son múltiples e incluyen aumento del fibrinógeno plasmático, incremento de la adhesividad plaquetaria, vasoconstricción con disminución del flujo sanguíneo cerebral, aterosclerosis prematura, alteraciones de factores hemorreológicos y desarrollo de poliglobulia.

La importancia de eliminar el tabaquismo ha recibido un impulso adicional a raíz de los estudios que demuestran que el incremento en el riesgo de EVC desaparece entre cuatro y cinco años después de haber suspendido este hábito negativo. El *Framingham Heart Study* y el *Nurses Health Study* demostraron que el riesgo de EVC volvía a ser el mismo que el de los no fumadores a los cuatro o cinco años de haber suspendido el consumo de cigarrillo.<sup>24,25</sup>

Cuando se cambia el cigarrillo por puro o pipa se obtiene un mínimo beneficio, por lo que es importante suspender completamente el hábito de fumar.<sup>26</sup>

Para lograr eliminar el tabaquismo puede considerarse el uso de terapias farmacológicas, como el reemplazo con nicotina y otros agentes orales.<sup>27,28</sup>

El tabaquismo representa el factor de riesgo cardiovascular con el más bajo costo de implementación, de tal forma que un programa de prevención dirigido a eliminar el hábito del tabaco podría prevenir en EUA 61 000 casos de EVC, con el ahorro concomitante de más de 3 000 millones de dólares estadounidenses.

## Diabetes mellitus

La incidencia, la gravedad y la mortalidad de la EVC se incrementan en los pacientes diabéticos. Las principales características de la diabetes mellitus (DM) como factor de riesgo para EVC son:

1. Se sabe que entre 75 y 80% de las muertes de pacientes con DM se deben a complicaciones cardiovasculares. El riesgo de EVC en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de reciente detección es de 9.1% en los primeros cinco años, el doble de lo que ocurre en la población general.<sup>29</sup> La magnitud del elevado riesgo de EVC es mayor en los sujetos más jóvenes.
2. Los pacientes diabéticos que cursan con proteinuria tienen un mayor riesgo de sufrir eventos cerebrovasculares cuando se comparan con los diabéticos sin proteinuria y retinopatía diabética.
3. El único estudio enfocado en la prevención primaria de EVC de acuerdo con el control adecuado de la glucemia en pacientes diabéticos es el estudio de comunidad llamado NOMAS (*Northern Manhattan Study*),<sup>30</sup> donde se

estudió a 3 298 residentes de la comunidad de Manhattan libres de EVC al ingreso del estudio, incluidos 572 pacientes diabéticos. Después del seguimiento de 6.5 años, los pacientes con diabetes y mal control de la glucemia en ayuno ( $> 126$  mg/dL) tuvieron un mayor riesgo de EVC (HR 2.7 [IC 95%, 2.0 a 3.8]) y de otros eventos vasculares (HR 2.0 [IC 95%, 1.6 a 2.5]), en comparación con los sujetos sin diabetes, mientras que los pacientes diabéticos con un control adecuado y glucemia en ayuno  $< 126$  mg/dL no tuvieron incremento en el riesgo de EVC u otros eventos vasculares.

Sin embargo, es incierto si el control estricto de la diabetes reduce el riesgo de EVC. De acuerdo con el estudio UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*), el control estricto de la hiperglucemia sólo previene el desarrollo de las complicaciones microvasculares asociadas con la DM (nefropatía, retinopatía y neuropatía),<sup>31</sup> pero no reduce las complicaciones macrovasculares, incluida la EVC. El estudio ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)<sup>32</sup> obtuvo resultados similares: en un diseño factorial, 11 140 pacientes con DM2 se aleatorizaron a control estricto vs. control convencional de la glucemia, y a tratamiento con la combinación del IECA perindopril y el diurético indapamida vs. placebo. Se observó que el control estricto de glucosa reduce las complicaciones microvasculares, pero no las macrovasculares. De hecho, en el estudio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*)<sup>33</sup> el control estricto de la glucemia (hemoglobina glucosilada a 6.5%) se asoció inesperadamente con una mayor mortalidad.

Por lo tanto, el control de otros factores de riesgo presentes en el paciente diabético es fundamental, en particular de la hipertensión arterial, como lo demostró inicialmente el UKPDS.<sup>34</sup> En este sentido, destacan los resultados en la prevención de enfermedades cardiovasculares en los diabéticos que integraron los estudios HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*)<sup>35</sup> y ADVANCE, previamente descrito en su aspecto de tratamiento antihipertensivo.<sup>36</sup> El estudio HOPE demostró que el uso de inhibidores de la ECA disminuye en gran medida la frecuencia de EVC en pacientes diabéticos, por lo que la disfunción del sistema renina-angiotensina parece tener una participación relevante en el desarrollo de eventos vasculares. El inhibidor de la ECA se utilizó por sus efectos antiisquémicos y no por sus efectos antihipertensivos. En el subestudio HOPE de pacientes diabéticos se observó una notable reducción de 25% en eventos cardiovasculares (infarto del miocardio, infarto cerebral y muerte cardiovascular) y sobre todo en la frecuencia de infarto cerebral, que fue de hasta 33%.<sup>37</sup> En el estudio ADVANCE 11 140 pacientes con DM2 se aleatorizaron a tratamiento con la combinación del IECA perindopril y el diurético indapamida vs. placebo, independientemente del nivel inicial de presión arterial; después de 4.3 años de seguimiento se encontró una reducción de 18% (IC 95%, 0.7 a 0.9,  $p = 0.03$ ) del riesgo relativo de muerte de causas vasculares (IM y EVC).<sup>36</sup>

La información adicional del estudio ADVANCE presentada en un congreso reciente concluyó que el control estricto de la glucosa asociado con un control estricto de la presión arterial se relaciona con una reducción de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, de tal forma que hubo una reducción de 24% ( $P < 0.04$ ) del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular (*European Association for the Study of Diabetes; 44th Annual meeting*, septiembre 2008). Finalmente, se demostró que el uso de estatinas en dosis bajas en pacientes diabéticos reduce hasta 50% el riesgo relativo de EVC (estudio CARDS, ver más adelante).<sup>38</sup>

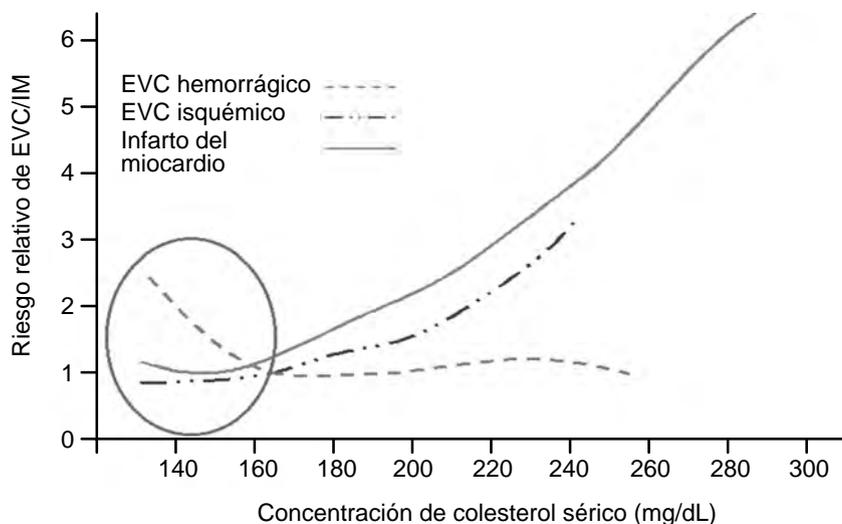
## Dislipidemias

A diferencia de la relación inequívoca entre enfermedad coronaria y alteraciones lipídicas, las dislipidemias se incluyeron definitivamente en la lista de factores de riesgo modificables de la EVC isquémica. Entre los diferentes estudios observacionales que han intentado clarificar la contribución de la dislipidemia en la EVC destacan los siguientes:

1. El estudio MRFIT, de 350 977 varones de entre 35 y 75 años de edad, encontró que el riesgo de EVC isquémica se incrementa con la concentración de colesterol, de manera similar a lo observado en los pacientes con enfermedad coronaria (figura 1–2).<sup>39</sup>
2. El *Women's Pooling Project* incluyó a 24 343 mujeres con una edad promedio de 52 años y demostró una asociación altamente significativa entre la quintilla más alta del colesterol sérico y la muerte por EVC isquémica.<sup>40</sup>
3. En el *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration*, con un seguimiento de dos millones personas–años entre 352 033 individuos, se encontró que el riesgo de EVC aumentaba hasta 25% por cada 38 mg/dL de incremento en los niveles de colesterol total.<sup>41</sup>
4. En la cohorte prospectiva entre 27 937 mujeres de EUA mayores de 45 años de edad que participaron en el *Women's Health Study* todos los niveles de lípidos se relacionaron con un mayor riesgo de EVC isquémico.<sup>42</sup>

La mejor prueba de la participación del colesterol en el desarrollo de la aterosclerosis cerebral se relaciona con la notable reducción de EVC gracias al uso de estatinas, que disminuyen el colesterol LDL entre 15 y 30%, y los niveles de triglicéridos entre 10 y 20%; asimismo, aumentan los valores de colesterol HDL hasta 10%.<sup>43</sup> Entre los datos relevantes de las estatinas en la prevención primaria de la EVC destacan:

1. El beneficio de las estatinas se ha documentado sobre todo en los estudios de los pacientes portadores de coronariopatía (estudios de prevención pri-



**Figura 1–2.** En el estudio MRFIT el riesgo relativo de EVC isquémico se incrementó cuanto más aumentó el nivel de colesterol total en forma similar a la enfermedad coronaria, pero el riesgo de desarrollar EVC hemorrágica aumentó al disminuir los valores de colesterol por debajo de 160 mg/dL.

maria para EVC), donde el efecto global de las estatinas en la reducción de EVC isquémica es de 29%.<sup>44–46</sup>

- La eficacia de las estatinas en la prevención primaria de EVC isquémica también se ha documentado en dos condiciones comunes en pacientes con EVC, como son hipertensión arterial y diabetes mellitus. En el estudio ASCOT–LLA (*Anglo–Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm*)<sup>47</sup> los pacientes portadores de hipertensión arterial se beneficiaron con el uso de estatinas al reducirse 27% la incidencia de EVC, mientras que en el estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) en pacientes con diabetes mellitus se observó notable reducción en la tasa de EVC, cerca de 50%.<sup>34</sup> Se estima que por cada 10% de reducción en el colesterol LDL el riesgo de EVC disminuye 16%.
- El efecto protector de las estatinas no sólo se relaciona con la disminución de los niveles de colesterol total y LDL, sino con diferentes mecanismos, ya que normalizan la disfunción del endotelio vascular, poseen efectos antiinflamatorios, promueven la estabilización y reducción de las placas de aterosclerosis, refuerzan la cubierta fibrosa y disminuyen la formación y el depósito de trombos al reducir la respuesta trombogénica.<sup>48</sup>

Debe enfatizarse que las estatinas pueden producir miopatía y rabdomiólisis (en menos de 0.5% de los casos), así como daño hepático reversible (en menos de 2%

de los casos). La posibilidad de rhabdomiólisis aumenta cuando la estatina se combina con otros fármacos hipolipemiantes, como el gemfibrozil. Las estatinas deben prescribirse en las dosis recomendadas, con un seguimiento estrecho de los pacientes, para detectar los efectos adversos, principalmente de complicaciones musculares y hepáticas.

## Síndrome metabólico

Una gama de factores de riesgo, denominada síndrome metabólico, se ha relacionado con un mayor riesgo de EVC y de mortalidad cardiovascular.<sup>49</sup>

Las principales características del síndrome son hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, que dan lugar a las características secundarias del síndrome: obesidad abdominal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia con aumento en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y disminución en las de alta densidad (HDL), e hipertensión.<sup>43</sup> Un componente fundamental del síndrome es la presencia de obesidad abdominal, que se asocia con resistencia a la insulina, inflamación, diabetes y otras alteraciones cardiovasculares; los adipositos viscerales provocan la resistencia a la insulina al promover la lipólisis extensa y la liberación de ácidos grasos.

En un metaanálisis sobre el riesgo de EVC en los pacientes con síndrome metabólico, que incluyó 13 estudios con 92 732 participantes, se encontró que el riesgo de EVC se incrementa 1.6 veces (IC 95%, 1.5 a 1.7), en comparación con los sujetos que no padecen el síndrome.<sup>50</sup>

El efecto del síndrome metabólico sobre la enfermedad vascular cerebral es mayor entre las mujeres (HR = 2.0; IC 95%, 1.3 a 3.1) y entre los hispanos (HR = 2.0; IC 95%, 1.2 a 3.4).<sup>51</sup>

Los criterios del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)<sup>43</sup> de EUA para el síndrome son:

1. Glucosa en ayuno  $\geq 110$  mg/dL.
2. Presión arterial  $\geq 130/\geq 85$  mmHg.
3. Hipertrigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL.
4. Colesterol HDL  $\leq 40$  (H)  $\leq 50$  (M).
5. Obesidad abdominal  $> 102$  cm (H) y  $> 88$  cm (M).

Se considera que existe síndrome metabólico en presencia de tres de los cinco componentes.

El síndrome es altamente prevalente entre la población mexicanoamericana en EUA (32%)<sup>52</sup> y seguramente en México, ya que la prevalencia de obesidad abdominal en la población general es de 50 a 60%.<sup>53</sup>

## Fibrilación auricular no valvular

La fibrilación auricular es la arritmia más común y su complicación más grave es la embolia cerebral.<sup>54</sup> Los pacientes con fibrilación auricular valvular tienen un riesgo hasta 17 veces mayor de sufrir EVC y no hay discusión acerca de que deban manejarse con niveles elevados de anticoagulación a largo plazo (mantener en INR en rangos de 3.0 a 3.5). Por otra parte, la fibrilación auricular no valvular (FANV) se asocia con un incremento cinco veces mayor de riesgo de EVC. La prevalencia de la FANV es de 0.7% en la población general y aumenta sustancialmente con la edad. Después de los 80 años de edad hasta 24% de todos los casos de EVC se atribuyen a FANV.<sup>55</sup>

Varios ensayos clínicos han investigado la eficacia de la anticoagulación oral en la prevención primaria de infarto cerebral en pacientes con FANV.<sup>55,56</sup> En el capítulo 8, *Anticoagulantes en la prevención de la isquemia cerebral*, se describen las características de la FANV como factor de riesgo y su prevención.

## Factores relacionados con el estilo de vida

Existen varios factores relacionados con el estilo de vida de la población cuyas implicaciones son importantes en la prevención primaria de EVC (cuadro 1–1).<sup>57,58</sup> A continuación se detallan los más relevantes.

### Sedentarismo

La actividad física regular se asocia con una reducción del riesgo de muerte prematura y EVC.<sup>59</sup> El efecto protector de la actividad física es mediado en parte a través de su papel en el control de varios factores de riesgo vascular, como HTA, DM, dislipidemia y obesidad.<sup>60</sup> Otros efectos incluyen la reducción plasmática del fibrinógeno y actividad plaquetaria, y la elevación del colesterol HDL. En un metaanálisis de estudios de cohortes y de casos–controles, los individuos físicamente activos tenían un menor riesgo de ictus o muerte que los que tenían menor actividad (RR 0.73; IC 95%, 0.7 a 0.8). Igualmente, los individuos moderadamente activos presentaron un menor riesgo de ictus, en comparación con los sujetos inactivos (RR 0.80; IC 95%, 0.7 a 0.8).<sup>61</sup> La actividad física durante el tiempo de ocio (de 2 a 5 h por semana) se ha relacionado de forma independiente con una reducción de la gravedad del ictus isquémico en la admisión hospitalaria y un mejor pronóstico a corto plazo.<sup>62</sup>

Se recomienda realizar ejercicio moderado al menos 30 min la mayor parte de los días. Los beneficios son aparentes hasta con actividades ligeras o moderadas, como caminar, y con el incremento en la duración de alguna actividad recreativa.