
Infarto aterotrombótico

Atherothrombotic infarct

I. Jericó, F. Jarauta

INTRODUCCIÓN

El infarto cerebral forma un grupo muy heterogéneo tanto en función del mecanismo de producción como a la etiología del mismo.

El infarto cerebral aterotrombótico es la consecuencia clínica de la enfermedad ateromatosa que afecta a los troncos supraaórticos y a las grandes arterias intracraneales, siendo este proceso aterosclerótico similar al que acontece en la aorta, arterias coronarias y resto de arterias grandes y medianas del cuerpo.

ATEROSCLEROSIS

Es una enfermedad sistémica de la capa íntima de las arterias de mediano y gran calibre, caracterizada por la proliferación de células musculares lisas y depósito de lípidos, que comienza varias décadas antes del cuadro clínico.

La progresión de la placa aterosclerótica avanza paralelamente al daño endotelial primario. La agresión crónica del endotelio arterial por las turbulencias del flujo sanguíneo y otros factores lesivos, provocan alteraciones funcionales de las células endoteliales que conduce a un acúmulo de lípidos y a la adhesión de monocitos (con posterior conversión a macrófagos) y de plaquetas. Estas células sanguíneas, junto al propio endotelio, liberan factores de cre-

cimiento celular que estimulan la proliferación de células musculares lisas. Por otro lado, los lípidos van acumulándose en el interior del macrófago, formando las células espumosas.

En los últimos años, la investigación experimental, clínica y patológica, nos ha conducido a un mejor conocimiento de la producción del trombo (trombogénesis) y sus implicaciones clínicas.

La placa ateromatosa puede romperse y producir un trombo, que puede ocluir localmente la luz arterial o embolizar y ser arrastrado por la corriente sanguínea ocluyendo vasos distales (Tabla 1). El trombo se localiza habitualmente en las placas ateroscleróticas ulceradas, existiendo diversos factores en la propia placa que predisponen a la rotura y formación del trombo:

- El núcleo ateromatoso rico en colesterol, es el sustrato más trombogénico. A mayor tamaño del núcleo, mayor riesgo de rotura.

- Una cubierta fibrosa fina: la capa fibrosa está formada por colágeno y células musculares lisas, protegiendo al núcleo ateromatoso de la luz del vaso.

- La concentración de factor tisular (FT). La expresión de este factor por el endotelio arterial desencadena la cascada de la coagulación vía extrínseca, mediante

ANALES Sis San Navarra 2000; 23 (Supl. 3): 101-107.

Sección de Neurología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Tudela

Correspondencia

Ivonne Jericó
Sección de Neurología. Medicina Interna
Hospital Reina Sofía
Ctra. Tarazona, s/n
31500 Tudela

Tabla 1. Infarto aterotrombótico, mecanismos de producción.

-
- a) Oclusión arterial por complicación trombotica sobre la placa de ateroma (oclusión *in situ*)
 - b) Migración de un trombo formado sobre la placa de ateroma hacia las arterias distales (embolia arterio-arterial)
 - c) Descenso de la presión de perfusión distal cerebral, en estenosis graves en situaciones hemodinámicamente sistémicas desfavorables (infartos hemodinámicos).
-

la unión al factor VII activado. Cuando la placa se rompe, queda expuesto el endotelio dañado, expresando FT, factor vW y glicoproteínas de adhesión, activándose el fenómeno de adhesión plaquetaria y posterior agregación que junto a la formación de fibrina (vía extrínseca de la coagulación) y posterior unión, forman los trombos fibrinoplaquetarios.

– El grado del daño del vaso. Las características del vaso también regulan la dinámica del depósito del fibrinógeno-fibrina, depositándose más sobre la pared vascular profundamente dañada que sobre la pared vascular con daño leve.

La enfermedad aterosclerosa y el fenómeno trombogénico, son procesos multifactoriales, determinados por la función endotelial, por los lípidos plasmáticos y otros factores tales como procesos inflamatorios, oxidativos, etc.

A nivel del sistema arterial cerebral, la aterosclerosis se manifiesta clínicamente como ataques isquémicos transitorios e infartos cerebrales, existiendo una tendencia al depósito de placas ateromatosas a nivel de las bifurcaciones y curvaturas arteriales. El lugar más frecuente es en la arteria carótida interna en su origen desde la carótida común seguido de la región cervical de las arterias vertebrales. También es frecuente encontrar placas ateromatosas en la unión de ambas vertebrales para formar la arteria basilar y en las principales bifurcaciones de la arteria cerebral media, cerebral anterior y cerebral posterior.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE INFARTO CEREBRAL ATEROTROMBÓTICO

El diagnóstico de infarto aterotrombótico depende del hallazgo de estenosis de

al menos 50% u oclusión en arteria responsable del cuadro clínico, mediante Doppler, angio-RM o arteriografía, siendo otro criterio obligado, la ausencia de fuente cardiaca embolígena.

Sin embargo, criterios demasiado rígidos, podrían conducir a una infravaloración de la verdadera incidencia de este tipo etiopatogénico de infarto cerebral, por lo que para otros expertos, la exclusión de otras causas, junto a la presencia de enfermedad aterosclerótica a otros niveles (coronarias, arterias periféricas) serían suficientes para el diagnóstico de infarto aterotrombótico, aún cuando la estenosis de la arteria intra o extracraneal implicada en la clínica no alcance el 50%.

A nivel clínico y radiológico, existen diferentes signos, que nos orientan hacia la etiología aterotrombótica (criterios positivos), frente a otros que nos harán dudar de este diagnóstico (criterios negativos) (Tabla 2).

ESQUEMA DIAGNÓSTICO

Fase aguda

– *Valoración clínica:* el antecedente de ataque isquémico transitorio (AIT) en mismo territorio vascular, la presencia de coronariopatía o arteriopatía periférica, el debut de la disfunción neurológica durante el sueño o al despertar, nos orientan hacia una posible etiología aterotrombótica del ictus.

– *Analítica de sangre:* las determinaciones analíticas que deben solicitarse en urgencias son hematocrito y hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas, tiempo de protrombina, iones, glucemia y en algunos casos gasometría.

– *EKG*

Tabla 2. Criterios del diagnóstico del infarto cerebral aterotrombótico.

Criterios positivos

- Presencia de AIT previos en el mismo territorio vascular
- Curso clínico progresivo
- Aparición durante el sueño o al despertar
- Existencia de 2 ó más factores de riesgo vascular (HTA, diabetes, etc.)
- Evidencia de enfermedad aterosclerótica en otra localización (periférica, coronaria)
- Presencia de infartos frontera en TC/RM o infarto > 1,5 cm sin transformación hemorrágica

Criterios negativos

- Edad menor de 40 años
- Presencia de fuente cardiaca embolígena
- Presencia de otra posible causa del infarto cerebral en ausencia de estenosis significativa de la arteria sintomática y/o en ausencia de evidencia de enfermedad aterosclerótica en otra localización

- Rx Tórax

- *TAC cerebral:* debe realizarse siempre de urgencia aunque si es muy precoz puede ser normal no mostrar signos precoces (indirectos) de isquemia. El TAC precoz, descartará lesiones hemorrágicas o de otra naturaleza.

- *Estudio ultrasonográfico:* El Doppler TSA (troncos supraaórticos) complementado con el Doppler transcraneal, debe realizarse de la forma más precoz posible. Esta técnica ecográfica, que en manos expertas tienen una gran fiabilidad, es un procedimiento diagnóstico rápido y nada agresivo, para detectar la enfermedad oclusiva de la arteria carótida interna y

valorar la circulación intracraneal (Figs. 1, 2).

Fase postaguda

- *TC cerebral control:* un segundo TC es útil, aunque el primero ya sugiera el diagnóstico de ictus, para confirmar el diagnóstico, excluir lesiones adicionales no vistas en el primer estudio y para definir mejor la lesión inicial. También debe repetirse el TC en cualquier momento de la evolución si el paciente presentara empeoramiento.

- *Arteriografía:* esta técnica se realiza en casos seleccionados con estudio Doppler, en pacientes con AIT carotídeos o con

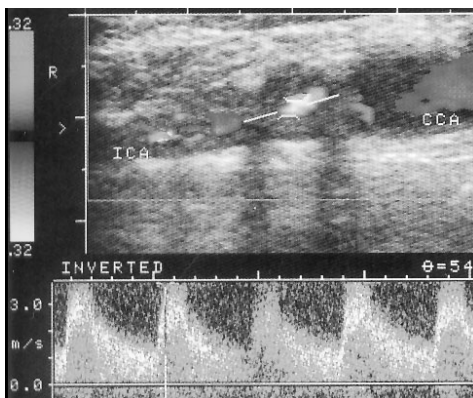


Figura 1. Estenosis crítica de la ICA (ACI): arteria carótida interna.CCA (ACC): arteria carótida común.

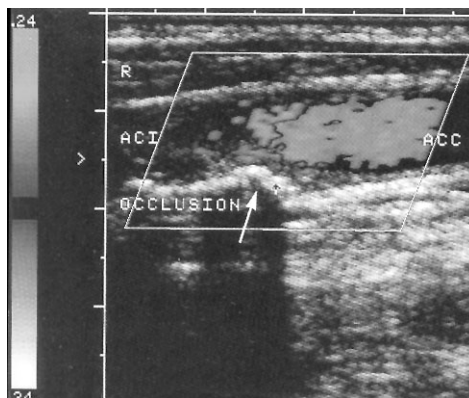


Figura 2. Oclusión ACC, en lugar de la salida de la ACI.

secuelas menores de un infarto cerebral reciente, que muestren una estenosis carotídea candidata a tratamiento quirúrgico (>70%) (Fig. 3).

– *Angio-RM*: puede complementar al estudio ultrasonográfico en la sospecha de disección arterial y en AIT de territorio vertebrobasilar.

TRATAMIENTO

El ictus agudo es una emergencia y debe ser atendido inmediatamente en un hospital especializado. El tratamiento urgente del infarto cerebral debe organizarse en una unidad de ictus dotada de un equipo médico y de enfermería especializados en su manejo (recomendación grado A).

Fase aguda

Medidas generales

– Prevenir y tratar complicaciones neurológicas (crisis comiciales, hipertensión intracraneal, etc.) y extraneurológicas (broncoaspiración, etc.)

– Control de la presión arterial: sólo en el caso de cifras de TA > 220/120 debe administrarse tratamiento hipotensor, procurando que el descenso de la presión arterial sea lento y progresivo. Son de elección los IECA vía oral. En emergencias hipertensivas o en casos en los que no se pueda emplear la vía oral, se utilizará la vía intravenosa (Labetalol iv y Enalapril iv). En

caso de hipotensión utilizar drogas vasopresoras. No obstante, es raro observar hipotensión en la fase aguda del ictus y su aparición nos obliga a descartar infarto de miocardio, embolia pulmonar, disección aórtica o sepsis entre otras causas.

– Control de la glucemia: no deben emplearse soluciones glucosadas en las primeras horas del ictus, salvo en caso de hipoglucemia.

– Tratar la hipertermia

Tratamiento específico

Infarto cerebral establecido

Trombolisis (rt-PA iv): si lleva menos de 3 horas de evolución y no hay contraindicación. Por el momento, tan solo se utiliza dentro de ensayos clínicos por equipos expertos en el diagnóstico del ictus y en la evaluación de las técnicas de neuroimagen en pacientes seleccionados. El estudio NINDS ha demostrado que la trombolisis intravenosa con rt-PA, mejora el pronóstico cuando se administra a dosis de 0,9 mg/Kg en las 3 horas del inicio de los síntomas en pacientes cuidadosamente seleccionados (Nivel de evidencia I).

Si lleva más de 3 horas de evolución y el déficit es estable, poner tratamiento antiagregante (AAS 300 mg/día). Dos recientes estudios (IST y CAST) han demostrado que el uso de aspirina en la fase aguda del ictus, reduce la mortalidad y el riesgo de recurrencia (Nivel de evidencia I).

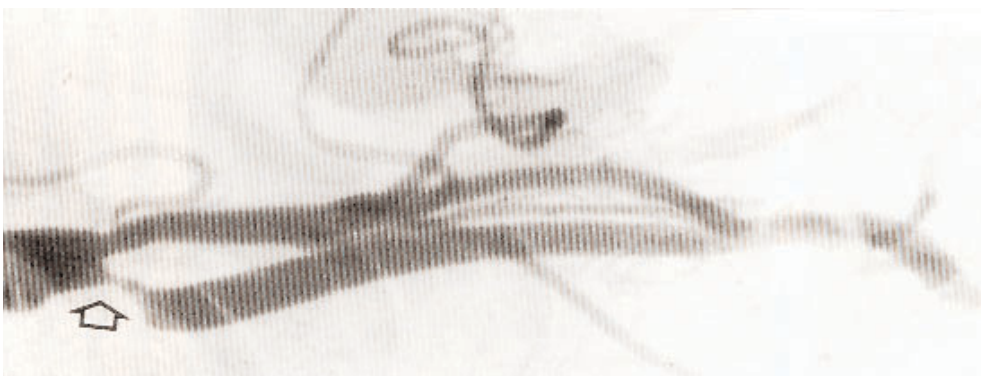


Figura 3. Placa de ateroma que produce estenosis del 80% en la ACI (en bifurcación desde la ACC).

Infarto cerebral progresivo

Aunque no se haya demostrado la eficacia de la heparina en el infarto cerebral, se recomienda su administración intravenosa en la trombosis en evolución del territorio vertebrobasilar (nivel de evidencia III a V).

Prevención secundaria

El tratamiento antiagregante en prevención primaria del infarto cerebral, no ha demostrado su eficacia. Sin embargo, en cuanto a la prevención secundaria del ictus aterotrombótico, la aspirina que es el fármaco más ampliamente estudiado, ha demostrado su eficacia con dosis variables entre 50-1300 mg/día, siendo la dosis más empleada entre 100-300 mg/día. Otros antiagregantes que han demostrado su eficacia son la ticlopidina (500 mg), clopidogrel (75 mg) y dipiridamol (400 mg).

En cuanto al tratamiento quirúrgico, la endarterectomía de carótida en los pacientes con estenosis sintomática $\geq 70\%$, reduce el riesgo de presentar nuevo infarto cerebral a los 2 años en un 17% (nivel de evidencia I). Los estudios NASCET (americano) y ESCT (europeo), demostraron que la cirugía no es eficaz en las estenosis $< 30\%$ y el beneficio en las estenosis entre 30-69% todavía es debatido. Por tanto la endarterectomía es eficaz en pacientes con AIT o infarto cerebral con secuelas mínimas en los 6 meses anteriores y que presentan estenosis sintomáticas $\geq 70\%$ de

carótida interna (recomendación grado A). Tampoco se recomienda de forma sistemática la endarterectomía de carótida en estenosis asintomáticas, salvo en casos individualizados en los que la estenosis es importante y cuando el riesgo quirúrgico sea inferior a 2% (nivel de evidencia I). Así mismo, tampoco disponemos de estudios controlados que demuestren la eficacia de la endarterectomía profiláctica en aquellos pacientes con estenosis carotídea asintomática significativa que deban ser sometidos a cirugía cardiaca.

De todo esto y de la demostración en el estudio NASCET se deriva que un 20-45% de los ictus en el territorio de una estenosis carotídea significativa (70-99%) no están relacionados con la estenosis, perteneciendo al grupo etiológico cardioembólico o lacunar y que alrededor del 35% de los ictus en estenosis $< 70\%$ no se relacionan con la enfermedad carotídea, de donde se deduce la necesidad de individualizar los casos candidatos a cirugía, evaluando y corrigiendo otras posibles causas (Tabla 3).

Una técnica alternativa a la endarterectomía en casos seleccionados es la angioplastia transluminal percutánea y colocación de Stent, aunque son necesarios estudios controlados amplios para valorar el beneficio de esta técnica (Tabla 4).

Podríamos resumir el esquema terapéutico en prevención secundaria del

Tabla 3. Tratamiento quirúrgico (conclusiones)

-
- La endarterectomía es el tratamiento de elección para pacientes sintomáticos con estenosis graves que no tengan contraindicaciones formales para la cirugía.
 - Es necesario estudio angiográfico previo.
 - La morbimortalidad post-operatoria en pacientes sintomáticos con estenosis graves, no debe superar el 7%.
 - Los pacientes sintomáticos con estenosis (50-69% /75% en ESCT) deberían ser considerados candidatos a la cirugía, aunque el grupo de mujeres con amaurosis fugaz y no isquemia retiniana y las que manifiestan síntomas de AIT sin enfermedad intracraneal asociada muestran mejores resultados con tratamiento médico. La cirugía de pacientes con estenosis moderada exige una morbimortalidad perioperatoria baja.
 - No se ha demostrado beneficio de la cirugía en lesiones sintomáticas $< 50\%$.
 - La mayoría de los pacientes asintomáticos deben ser tratados médicamente. No conocemos todavía, qué pacientes asintomáticos son portadores de alto riesgo de infarto.
-

Tabla 4. Indicaciones de la angioplastia (pendientes de definir).

- En pacientes con alto riesgo quirúrgico, como alternativa a la endarterectomía
- En estenosis intracraneal
- En reestenosis postquirúrgicas
- Estenosis post-radioterapia
- En estenosis del osticem de la vertebral

infarto cerebral aterotrombótico del siguiente modo:

- Si estenosis de arteria extracraneal vertebral: antiagregación
- Si estenosis de arteria extracraneal carotídea < 70%: antiagregación. (Valorar endarterectomía si baja morbilidad postoperatoria en casos individualizados).
- Si estenosis de arteria extracraneal carotídea > 70%: endarterectomía + antiagregación. (Si contraindicación quirúrgica: angioplastia?).
- Si estenosis de arteria intracraneal: anticoagulación? Antiagregación + angioplastia?

BIBLIOGRAFÍA

- ADAMS HP JR, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ, BILLER J, LOVE BB, GORDON DL et al. Classification of subtype of acute ischemic. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 Amte Stroke Treatment. Stroke 1993; 24: 35-41.
- ARONOW WS, AHN C. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease and athero-thrombotic brain infarction in men and women > 62 years of age. Amer J Cardiol 1994;74: 64-65.
- BARNETT HJM. Hemodynamic cerebral ischemia. Stroke 1997; 28: 1857-1860.
- BARNETT H, MELDRUM HE. Carotid endarterectomy a neurotherapeutic advance. Arch Neurol 2000; 57: 40-45.
- BARNETT H, GUNTON RW, ELIASZIW M, FLEMING L, SHARPE B, GATES P et al. Causes and severity of ischemic stroke in patients with internal carotid artery stenosis. JAMA 2000; 283: 1429-1436.
- Consenso sobre aterotrombosis. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis, 1998 (10). Sociedad Española de Arteriosclerosis.
- KISTLER JP, FURIE KL. Carotid endarterectomy revisited. N Engl J Med 2000; 342: 1743-1745.
- CAST (Chinese acute stroke trial) collaborative group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischemic stroke. Stroke 1996; 27: 1711-1718.
- CRASSARD I, NICLOT P, BOUSSER MG. Aspirin and cerebral ischemic accidents. Rev Med Interne 2000; 1: 41-49.
- INZITARI D, ELIASZIW M, GATES P, SHARPE BL, CHAN RK, MELDRUM HE et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med 2000; 342: 1693-1700.
- European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group. MRC European carotid surgery trial. Lancet 1991; 337: 1235-1243.
- International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. Lancet 1997; 349: 1569-1581.
- Manejo del paciente con enfermedad vascular cerebral aguda. Grupo de Estudio de la Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones 1996.
- MARTÍ-VILALTA. Concepto y Clasificación de las enfermedades vasculares cerebrales. En: Manual de Enfermedades vasculares cerebrales. J.R. Prous Editores.
- MEAD GE, MURRAY H, FARRELL A, O'NEILL PA, MC COLLUM CN. Pilot study of carotid surgery for acute stroke. Br J Surg 1997; 84: 990-992.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases. Stroke 1990; 21: 637-676.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid stenosis. N Eng J Med 1991; 325: 449-453.
- SACCO RL. Risk factors, outcomes, and stroke subtypes for ischemic stroke. Neurology 1997; 49 (5 Suppl 4): S39-44.
- SACCO RL, ELLENBERG JH, MOHR JP, TATEMACHI TK, HIER DB, PRICE TR et al. Infarcts of

- undetermined cause: The NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol* 1989; 25: 382-390.
- SIVAGURU A, VENABLES GS, BEARD JD, GAINES PA. European carotid angioplasty trial. *J. Endovasc Surg* 1996; 3: 16-20.
- SALERNO SM, LANDRY FJ, SCHICK JD, SCHOOMAKER EB. The effect of multiple neuroimaging studies on classification, treatment and outcome of acute ischemic stroke. *Ann Intern Med* 1996; 124:21-26.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
- TIMSIT SG, SACCO RL, MOHR JP, FOULKES MA, TATEMACHI TK, WOLF PA et al. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology* 1993; 43: 728-733.