



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS**

**CAMPO DE CONOCIMIENTO DE LAS CIENCIAS MÉDICAS**

**FLUOXETINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA LA RECUPERACIÓN  
MOTORA DE PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PRIMARIA.  
ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO CONTROLADO CON  
PLACEBO.**

**TESIS BAJO LA MODALIDAD POR PRODUCCIÓN CIENTÍFICA QUE PARA OPTAR  
POR EL GRADO DE: MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:**

**JUAN MANUEL MARQUEZ ROMERO**

**TUTOR:**

**DR. ÁNGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

**MÉXICO, D.F. DICIEMBRE 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Alumno:

---

Dr. Juan Manuel Marquez Romero

Tutor:

---

Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

Titular de la Sede:

---

Dr. Julio E. Sotelo Juárez

## CONTENIDO

Introducción .....	1
Proyecto de tesis registrado y aprobado al ingreso en la maestría .....	3
Antecedentes .....	7
Hemorragia Intracerebral Primaria .....	7
Factores de Riesgo para Hemorragia Intracerebral Primaria .....	7
Factores Pronósticos .....	9
Mortalidad .....	10
HICP en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) .....	11
Efectos de la EVC sobre la Función Motora .....	12
Bases Neurales de la Recuperación Motora en las Lesiones Cerebrales .....	13
Modulación de la Plasticidad Cortical Mediante el Uso de Fármacos .....	15
Fluoxetina como Alternativa Terapéutica en la Recuperación Motora Post EVC .....	16
Dosis de Fluoxetina como Modulador de la Plasticidad Cortical .....	17
Examen de la Función Motora en Pacientes con EVC .....	17
Pregunta de Investigación .....	19
Justificación .....	19
Objetivos .....	20
Objetivo Primario .....	20
Objetivo Secundario .....	20
Hipótesis .....	20
Material y Métodos .....	21
Diseño .....	21
Población y Muestra .....	21
Población .....	21
Cálculo del Tamaño de la Muestra .....	21
Procedimiento de Muestreo y Aleatorización .....	22
Criterios de Selección .....	22

Mediciones .....	22
Sub Escala Motora de la Escala de Fugl-Meyer .....	22
Índice de Barthel. ....	24
Temporalidad de las mediciones en investigación de EVC.....	26
Definiciones Operacionales .....	26
Variables .....	26
Independiente: .....	26
Dependientes: .....	26
Procedimientos .....	29
Flujograma del Estudio .....	30
Plan de Análisis Estadístico.....	31
Consideraciones Éticas .....	32
Nota Acerca de la No Inclusión de Pacientes Deprimidos en este Estudio .....	32
Consideraciones Generales .....	33
Cronograma de Actividades .....	33
Consideraciones Financieras .....	33
Obtención del Fármaco y del Placebo .....	33
Apéndice 1. Información Farmacológica de la Fluoxetina.....	34
Apéndice 2. Formato de Consentimiento Informado.....	37
Apéndice 3. Escala de Fugl-Meyer.....	39
Apéndice 4. Índice de Barthel.....	42
Apéndice 5. Escala de Depresión Hospitalaria .....	43
Apéndice 6. Aprobación del Comité de investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía...	45
Apéndice 7. Aprobación del Comité de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.....	46
Bibliografía.....	47
Avances del Proyecto de tesis registrado y aprobado al ingreso en la maestría.....	54
ANEXO (Artículos en extenso) .....	58
1. Endovascular Treatment: Balloon Angioplasty Versus Nimodipine Intra-arterial for Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Vasc Endovascular Surg. 2012 Aug;46(6):460-5.....	60

2. Disparities in Stroke Type and Vascular Risk Factors Between 2 Hispanic Populations in Miami and Mexico City. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis</i> 2012. [Epub ahead of print].....	66
3. Conservative Treatment of a Ruptured Inflammatory Infectious Aneurysm Caused by Neurocysticercosis. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 2012 Jan 24. [Epub ahead of print].....	72
4. Cerebrovascular Complications of Neurocysticercosis. <i>Neurologist</i> . 2012 Jan;18(1):17-22. ....	74
5. Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. <i>Int J Stroke</i> . 2011 Oct 6. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x. [Epub ahead of print] .....	80
6. Aspirin versus anticoagulation in young patients with cerebral infarction secondary to primary antiphospholipid syndrome. <i>Rev Neurol</i> . 2011 Nov 16;53(10):584-90.....	84
7. Guideline for surgical treatment (endarterectomy) and endovascular (angioplasty with distal protection and stenting) for secondary prevention treatment of ischemic stroke secondary to carotid atherosclerotic disease. <i>Rev Invest Clin</i> . 2010 Mar-Apr;62(2):170-80 .....	92
8. Anticoagulation for the secondary prevention of ischemic stroke. <i>Rev Invest Clin</i> . 2010 Mar-Apr;62(2):141-51. ....	104
9. Recanalization of Vertebral Artery Dissection. <i>Stroke</i> . 2010 Apr;41(4):717-21. Epub 2010 Feb 11. ....	116
Conclusiones.....	122



v





La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es un problema de salud pública mundial de máxima importancia, representa una de las principales causas de muerte y la principal causa de discapacidad en sujetos mayores de 50 años. Diez por ciento (5.8 de 56 millones) de las defunciones ocurridas en 2005 fueron atribuidas a EVC, colocándola como la segunda causa de mortalidad a nivel mundial. El 86% de estas defunciones se presentaron en países en vías de desarrollo como México. La incidencia y prevalencia de la EVC son elevadas, y de no existir intervenciones de prevención a nivel mundial, ambos marcadores epidemiológicos se incrementarán en un 44% y 15% para el año 2030 respectivamente.

El estudio de la EVC en Latinoamérica y en México, ha estado marcado por las discrepancias en la metodología científica empleada en los mismos. A manera de ejemplo, la cuestión sobre si existen diferencias geográficas o raciales en distintas poblaciones sobre la incidencia de la EVC y la repercusión de las intervenciones poblacionales sobre los factores de riesgo, no han podido ser resueltas, debido a la falta de estudios epidemiológicos comparables, la mayoría de la información disponible acerca de EVC en México, se basa en registros hospitalarios, en encuestas puerta a puerta en población total por muestreo o mediante el registro de defunciones.

Como parte de la clínica de EVC del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS" y como miembro de la Asociación Mexicana de Enfermedad Vascul ar Cerebral (AMEVASC), he podido colaborar en la generación de conocimiento en el campo de la EVC en México, lo cual se ve reflejado en el número y calidad de las comunicaciones científicas en las cuales he participado y las cuales se incluyen en el manuscrito de tesis que se pone a su consideración.

El estudio y sobretodo la obtención del grado de maestro constituirán, en caso de concretarse; un paso muy importante en la construcción de una carrera en investigación clínica que estará dedicada al estudio de la EVC en México.



**PROYECTO DE TESIS REGISTRADO Y  
APROBADO AL INGRESO EN LA  
MAESTRÍA**





División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina



Programa de Maestría en Ciencias Médicas

**Fluoxetina como tratamiento adyuvante para la recuperación motora de pacientes con hemorragia intracerebral primaria. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo.**

Alumno: Dr. Juan Manuel Marquez Romero

Tutor: Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

Clínica de Enfermedad Vasculare Cerebral

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Sede: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

México, D.F. Abril 2012



## ANTECEDENTES

### Hemorragia Intracerebral Primaria

La hemorragia intracerebral primaria (HICP), es considerada hoy día un problema de salud pública mundial, ya que es una patología altamente prevalente y con una elevada morbimortalidad en los pacientes con Enfermedad Vasculare Cerebral (EVC).

La HICP, es definida como un sangrado que se desarrolla dentro del parénquima cerebral, como resultado de la ruptura de pequeños vasos penetrantes y que es usualmente atribuido a hipertensión arterial o angiopatía amiloidea (1). La HICP corresponde al 10-15% de todos los eventos vasculares cerebrales en USA y Europa, y entre el 20 al 30% en la población Asiática (2-4). En registros hospitalarios latinoamericanos se ha documentado una elevada frecuencia de HICP, la cual varía entre el 18 al 40% de todos los EVC y se estima entre dos a tres veces mayor que la observada en países desarrollados (5-12).

La incidencia mundial anual va del 10 al 30/100.000 habitantes, se incrementa con la edad, y representa alrededor de 2 millones (10–15%), de los 15 millones de EVC agudos anuales del mundo (1, 3, 4, 13-15). Aproximadamente 30.000 a 50.000 personas entre los 45 y 80 años sobreviven anualmente a una HICP, demostrando que la hemorragia intracerebral (HIC) constituye un gran problema de salud pública a nivel mundial (1, 3, 13).

### Factores de Riesgo para Hemorragia Intracerebral Primaria

#### Factores de Riesgo No Modificables

A medida que el número de personas mayores de edad o ancianos incrementa en la población mundial, demuestra que la edad es el factor de riesgo más importante para presentar una HICP; llegando a duplicarse el riesgo cada 10 años después de los 35 años de edad (16, 17). También con el aumento en la longevidad, se observa un incremento lineal de pacientes con hipertensión arterial sistémica (HAS), entre los cuáles muchos de ellos no tienen un buen control de su presión arterial, o usa medicaciones anti-trombóticas y/o anticoagulantes que les aumenta el riesgo de sangrado intracraneal y del número de ingresos hospitalarios; el cual se ha incrementado en un 18% en los últimos 10 años (18, 19).

En la población masculina más que en la femenina junto con los pacientes mexicano–americanos, latinoamericanos, afroamericanos, japoneses y chinos se ha observado un incremento en el riesgo de HICP (12, 14, 20-23). En el estudio NOMAS (*The Northern Manhattan Study*), se investigó la incidencia de HICP en la comunidad multiétnica del norte de Manhattan y se comparó la presencia de hemorragias lobares y/o profundas en pacientes negros, hispanos y blancos americanos. Se observó una incidencia elevada de 30.9/100000, y el riesgo fue mayor en los hombres en comparación con las mujeres (RR 1.5, 95% CI 1.2 - 1.8). También se documentó que las hemorragias profundas fueron más frecuentes que las lobares en pacientes negros (RR 4.8 vs 2.8) e hispanos (RR 3.7 vs 1.4) comparados con los blancos-americanos (RR 1.8 vs 1.0), sin embargo estos hallazgos no tuvieron una asociación estadísticamente significativa (14).

En Estados Unidos (E.U.) el riesgo de un primer EVC es mayor en pacientes negros, llegando a ser de 2 a 5 veces más alto este riesgo en menores de 65 años comparados con los blancos americanos de la misma edad (16). En la población negra y la hispana el mayor riesgo de HICP se encuentra en los jóvenes y adultos (24, 25).

Esta información se corroboró en un estudio con 1038 pacientes con HICP realizado en área metropolitana de Cincinnati y el norte de Kentucky, donde la mayor incidencia fue en negros (48,9/100000) vs blancos

(26.6/100000) y el riesgo más alto fue en los pacientes jóvenes (35 y 54 años) con hemorragias de tallo cerebral (RR, 9.8; 95% CI, 4.2 - 23.0) y profundas (RR, 4.5; 3.0 - 6.8); siendo la hipertensión arterial el factor de riesgo más importante para estas localizaciones (24).

En el Proyecto BASIC (*Brain Attack Surveillance in Corpus Christi*), se observó mayor incidencia de HICP en Mexicano-Americanos con RR ajustados para la edad de 1.63 (IC 95%: 1.24 - 2.16), y además los adultos entre 45 y 59 años triplicaron este riesgo comparados con los blancos no hispanos de la misma edad (26).

Con respecto al género se ha documentado mayor riesgo de HICP en los hombres frente a las mujeres, sin embargo después de los 64 años esta diferencia tiende a desaparecer y a igualarse (16, 27). En la población masculina negro americana se observa un riesgo de 2,3/1000 vs 1,9/1000 de las mujeres, a diferencia de la población blanca donde se reporta un riesgo 0,9/1000 en hombres vs 0,6/1000 de las mujeres (16).

## Factores de Riesgo Modificables

---

### Hipertensión Arterial

---

El más importante y prevalente factor de riesgo modificable es la Hipertensión arterial sistémica. En el estudio poblacional de Cincinnati, se observó una tasa elevada de HAS con una distribución homogénea entre blancos (69%) y afro americanos (67%), al igual entre hombres (72%) y mujeres (73%) (28). Sin embargo el mayor riesgo se encuentra en los pacientes hipertensos sin tratamiento regular o con discontinuación de la medicación vs los que reciben tratamiento regular. En el estudio de Woo et al; con 322 pacientes de la población de Cincinnati, se documentó que la hipertensión arterial no tratada fue un factor de riesgo significativo para HICP (OR 3.5, IC 95% 2.3-5.2;  $p < 0.0001$ ), y en menor proporción con los que recibían tratamiento (OR 1.4; 1-1.9,  $p < 0.003$ ).

Con estos resultados se estimó que un cuarto de las HICP (17 – 28%), se podrían prevenir si todos los pacientes hipertensos recibieran tratamiento médico (29). En el estudio de Thrift et al; se observó que la presencia de hipertensión duplica el riesgo de HICP (OR 2.45, IC 95% 1.61-3.73), y también el OR aumentaba en los pacientes que suspendían la medicación antihipertensiva (OR 4.98, IC 95% 2.25 – 11.02) comparados con los que no la suspendían (1.95, IC 95% 1.20-3.16), De igual forma se incrementó el riesgo si eran < 55 años (OR 7.68, IC 95% 2.65 - 22.5) y en los fumadores activos (OR 6.12, IC 95% 2.29 - 16.35) (30).

### Niveles De Colesterol

---

Mientras la hipercolesterolemia claramente es un factor de riesgo para enfermedad isquémica coronaria y cerebral, sucede todo lo contrario con la HICP donde aparentemente la hipocolesterolemia incrementa el riesgo, manteniéndose una relación inversa entre los niveles de colesterol y el riesgo de hemorragia intracerebral según lo reportado en estudios de casos y controles (29, 30). Esto también se documentó en un estudio contra placebo en prevención secundaria de pacientes con ataque isquémico transitorio o permanente que recibieron altas dosis de atorvastatina y durante su seguimiento presentaron una tendencia a eventos hemorrágicos recurrentes (31), aunque no en todos los subtipos de EVC (32).

El estudio GRFHSS (*Genetic and Environmental Risk Factors of Hemorrhagic Stroke Study*), observó que la hipercolesterolemia fue asociada a bajo riesgo de HICP, sin documentar incremento del riesgo por uso de estatinas (33). Otros estudios experimentales con estatinas en prevención primaria y secundaria cardiovascular tampoco reportan mayor riesgo de sangrado intracraneal (34, 35). En apoyo a esta teoría recientemente se publicó el estudio NASIS (*Prospective Data from the National Acute Stroke Israeli Surveys*), donde sugiere un efecto protector de las estatinas en pacientes con HICP que previamente las recibían (36).

### Alcohol

---



El alcohol es otro factor de riesgo relacionado con HICP, probablemente su mecanismo es dosis dependiente y se observa en alcoholismo pesado. También se asocia a expansión temprana del hematoma (37), lo cual posiblemente se explique por alteración en la función plaquetaria y hepática (38).

## Diabetes

La diabetes mellitus está asociada a un gran riesgo de HICP en algunos estudios de casos y controles, Ariesen et al, en una revisión sistemática observó una leve significancia estadística con OR 1.3 (IC 95%, 1.02 - 1.67) (31). También en el análisis de datos realizado por Feldmann et al, del HSP (*Hemorrhagic Stroke Project*), los pacientes entre 18 a 49 años y diabetes mellitus tenían un OR, 2.40 (IC 95%, 1.15 - 5.01) (39).

## Tabaquismo

El antecedente de tabaquismo (previo y/o actual al EVC), ha mostrado ser un débil factor de riesgo independiente de hemorragia intracerebral tanto en pacientes jóvenes como en mayores de edad (31). Esto se evidenció en un análisis de 10 estudios de casos y controles que reportaron un OR 1.25 (IC 95%, 0.94 - 1.66) para tabaquismo actual y un RR de 1.06 (IC 95%, 0.89 - 1.26) cuando se juntaron los estudios de cohorte con los casos y controles. Otros estudios muestran en cambio, una relación lineal de mayor riesgo en hombres que fuman >20 cigarrillos/día con un OR de 2.06 (IC 95%, 1.08 - 3.96), y en mujeres que fuman >15 cigarrillos/día con un OR de 2.67 (IC 95%, 1.04 - 6.90) (40). En el estudio de Ruiz-Sandoval et al, se observó que el 20% de los mexicanos menores de 40 años tenían antecedente de tabaquismo sin embargo, no tuvo significancia estadística en el análisis multivariado (41).

## Factores Pronósticos

Una gran variedad de factores demográficos, clínicos y radiológicos se han asociado con el pronóstico tanto favorable como desfavorable después de una HICP. Entre los factores de mal pronóstico funcional y vital se encuentra la edad avanzada, pobre estado neurológico o baja escala de Glasgow (GSC) al ingreso, gran tamaño y crecimiento temprano del hematoma, drenaje de la hemorragia al sistema ventricular, uso de anticoagulantes y localización en tallo cerebral (1, 23).

En el estudio prospectivo de Leira et al, se registraron 266 pacientes con HICP. El 22.9% presentó deterioro neurológico temprano y los predictores de este deterioro clínico al ingreso fueron la temperatura inicial >37.5° (OR 24.5, IC 95% 4.8 - 125), neutrofilia con incremento de >1000 unidades (OR 2.1, IC 95% 1.6 - 2.6) y el nivel de fibrinógenemia >523 mg/dl (OR 5.6, IC 95% 1.9 - 16.2). En el análisis multivariado de los datos registrados en las 48 horas, se observó que la presencia de crecimiento temprano del hematoma (OR 4.3, IC 95% 1.3 - 14.5), sangrado intraventricular (OR 2.6, IC 95% 1.4 - 5) y presión arterial sistólica alta con incremento en >10 unidades (OR 1.17, IC 95% 1.02 - 1.32) se asociaron al deterioro neurológico (42).

Garibi et al, realiza un análisis multivariado en 185 pacientes observando que el volumen del hematoma, localización profunda, tratamiento quirúrgico y estado preictal en relación a las actividades de la vida diaria son factores independientes del resultado según mRs. Siendo los factores clínicos decisivos para definir necesidad de intervención quirúrgica: GSC<8 (p=0.0001), volumen del hematoma entre 30 y 60 cm<sup>3</sup> (p=0.002) y edad <45 años (p=0.04) (43). En el estudio poblacional en Cincinnati, se observó que el volumen del hematoma junto con la escala de Glasgow inicial, predicen mortalidad a los 30 días con una sensibilidad y especificidad del 96% y 98% respectivamente.

Los pacientes con GSC<8 y volumen >60 cm<sup>3</sup> predice una mortalidad del 91%. Otro estudio poblacional oriental de la ciudad de Izumo (Japón), el nivel de conciencia, volumen y drenaje intraventricular del hematoma fueron los más importantes predictores de mortalidad a 30 días. Siendo la edad y el nivel de conciencia los que se asociaron a la sobrevivencia anual. Tanto el sitio de la hemorragia y la severidad del sangrado fueron relacionados con los resultados a corto y a largo plazo (23). En el oriente medio se realizó

un estudio con 122 pacientes de Tehran (Irán), y se observó cómo predictores de mortalidad la presencia de GSC<8 (OR 10.483, IC 95% 1.884–58.348; p=0.007), diabetes mellitus (OR 6.152, IC 95% 1.361 – 27.8; p=0.018), drenaje intraventricular (OR 5.773, IC 95% 1.6 – 20.8; p=0.007) y volumen del hematoma (OR 1.028, IC 95% 1.001 – 1.055; p=0.018) (44).

La localización anatómica se relaciona con el mal pronóstico neurológico, como se observa en el estudio de Izumo (Japón) donde la mortalidad a 30 días se distribuyó así: 53% en hemorragias de tallo cerebral, 14% del caudado, 11% lobares y putaminales y 0% del cerebelo. También los peores resultados funcionales según la escala pronóstica de Glasgow se observó en las HICP de tallo cerebral y los mejores en las cerebelosas (23).

Con respecto a la escala del NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*), las puntuaciones elevadas se asocian a mal pronóstico y viceversa. Cheung et al, observo mal pronóstico con NIHSS (31.7 ± 8.8) y buen pronóstico con NIHSS (6.8 ± 5.1) en el análisis univariado, siendo predictor independiente de mal pronóstico la presencia de un alto puntaje en el NIHSS con OR 1.3 (IC 95%, 1.1 – 1.6; p=0.008) y de buen pronóstico los puntajes bajos en el NIHSS con OR 1.5 (IC 95%, 1.3 – 1.8; p<0.001) (45).

Folgeholm et al, en 411 pacientes con HICP documenta que la presión arterial media (PAM) > 134 mmHg al ingreso (OR 2.7, IC 95% 1.4 – 2.7; p=0.003) junto con el estado de coma (OR 15.3, IC 95% 6.6 – 35.4; p=0.000), desviación de la línea media, hiperglucemia >7.7 mmol/l (OR 2.6, IC 95% 1.4 – 4.9; p=0.004), tratamiento anticoagulante (OR 2.8, IC 95% 1.2 – 6.8; p=0.021) y la presencia de extrasístoles ventriculares (OR 3.2, IC 95% 1.1 – 9.6; p=0.035) fueron predictores de muerte al primer mes. Posterior al mes de la HICP, los predictores de mortalidad fueron el sexo masculinos, ser mayor de edad y antecedente de falla cardiaca (46).

Nilsson et al, en 340 pacientes encontró que el antecedente de enfermedad cardiaca previo al evento hemorrágico se asocia a incremento en la mortalidad a 30 días, junto con el volumen del hematoma y el nivel de conciencia inicial. Siendo este último, un factor clínico independiente de mortalidad al año junto con la localización del hematoma y la edad (47).

Entre los factores de buen pronóstico, tenemos la localización cortical (OR 3.79, IC 95% 1.2 – 12.01), puntuación alta en la escala canadiense (CSS Score) (OR 2.3, IC 95% 1.6 – 3.1; p = 0.0001) y bajas concentraciones de fibrinógeno (OR 0.92, IC 95% 0.87 – 0.97; p=0.001) (48).

## Mortalidad

La HICP es una enfermedad neurológica bastante incapacitante y con alta morbi-mortalidad. En los primeros 30 días esta mortalidad se encuentra entre el 40 al 50 %, y de un tercio a la mitad de estos pacientes fallece en los primeros tres días. Dennis et al, en una revisión de 12 estudios poblacionales, observó una mortalidad del 42% al primer mes posterior a la HICP (49). Fogelholm et al, observa una mortalidad del 50.6% al primer mes, con un incremento en la mortalidad de 4.5 veces al año y de 2.2 veces entre el segundo y el sexto año posterior a la HICP en los pacientes sobrevivientes (46).

En el estudio de Flaherty et al, realizado en dos cohortes poblacionales en Cincinnati reportó mortalidad del 31 al 34% a los 7 días, del 53 al 59% al año y del 82% a los 7 años (24). Otros estudios europeos, como el de Mc Guire et al, el cual es basado en un registro hospitalario retrospectivo en UK, observo que la mortalidad hospitalaria fue del 45.7% en agudo, del 39.9% al año y 76% a los 11 años (50). En otro estudio multicéntrico alemán con 586 pacientes se observó una mortalidad del 33.5% a los 3 meses (51). Esto contrasta con lo publicado en poblaciones orientales donde la mortalidad es del 11% a los 7 días y 13 al mes; con buenas tasas de supervivencia a los 30 días, 3 meses y 3 años entre el 87, 83 y 73% respectivamente (23).

En un estudio poblacional Finlandés, se observó que la mortalidad a 7 años de pacientes con HICP es del 32.9% vs 19.4% en controles sanos (p=0.0034). El riesgo anual de muerte fue del 5.6% y de recurrencia fatal del 1.3%. Los pacientes con buena recuperación funcional después de 3 meses mostraron un riesgo similar a los pacientes sanos del control (52). Ruiz-Sandoval et al, reporto en un Hospital Centro-Occidente de México

una mortalidad del 49% a los 30 días (12). Este mismo autor en otra serie comparó pacientes jóvenes (<40 años) contra mayores (>40 años), y observo que la mortalidad fue menor en los jóvenes ( $p=0.001$ ), sin embargo tenían un mayor número de pacientes severamente discapacitados (41).

### HICP en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN)

Entre 4,670 pacientes con EVC con datos completos en la base de datos de la clínica de enfermedad vascular cerebral; 1181 (25.3%) correspondieron a HIC; de los cuales 385 (32.6%) son de etiología secundaria y 796 (67.4%; 441 (55.4%) hombres) son HICP. (Figura 1) La media de edad es  $56.8 \pm 15.8$  años.

Las características clínicas de los pacientes con HICP en la base de datos de la clínica de enfermedad vascular cerebral se describen en la Tabla 1. En el análisis comparativo por género se observa que la HICP es frecuente en hombres  $\leq 65$  años ( $p=0.038$ ) y mujeres  $\geq 75$  años ( $p=0.001$ ). Las mujeres tienden a ser mayores en edad a los hombres ( $p=0.015$ ) y tienen más hemorragias de localización lobar ( $p=0.034$ ). Por otro lado, los hombres tienen mayor ingesta de alcohol, consumo de tabaco tanto actual como previo ( $p<0.001$ ) y localización en tallo cerebral ( $p=0.003$ ). La mortalidad la es mayor en los pacientes masculinos ( $p=0.025$ ).

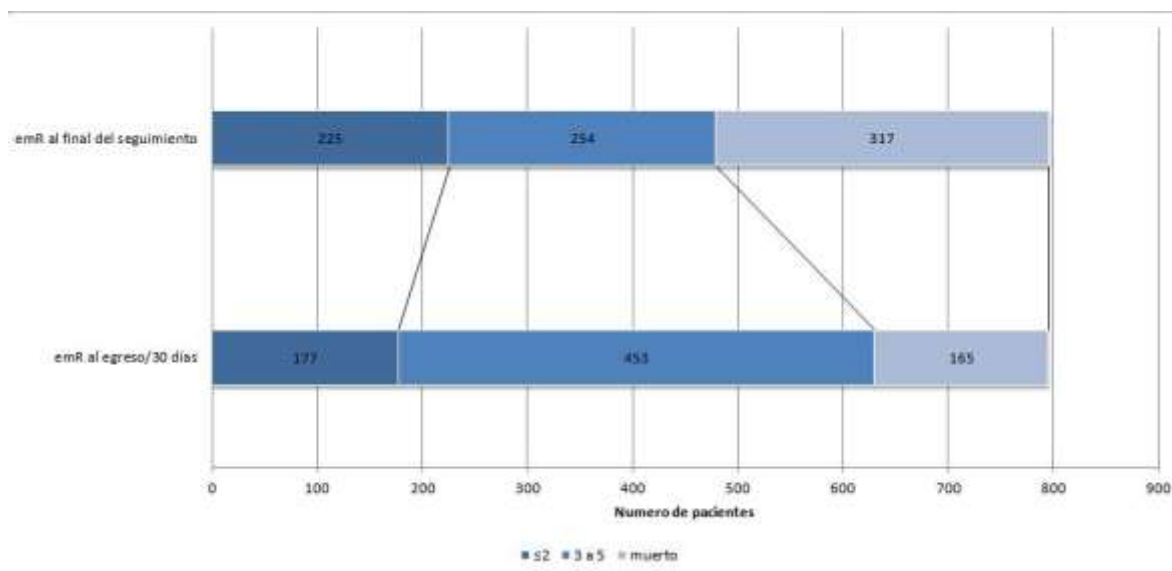
**Tabla 1. Características clínicas basales de los 796 pacientes con HICP en el INNN**

	Todos n=796 (%)	Hombres n=441 (%)	Mujeres n=355 (%)	p
Grupos por edad, n (%)				0.004
<65 años	533 (67)	309 (70.1)	224 (63.1)	0.038
65 – 74 años	159 (20)	90 (20.4)	69 (19.4)	0.733
$\geq 75$ años	104 (13.1)	42 (9.5)	62 (17.5)	0.001
Media de edad, años $\pm$ SD	56.8 $\pm$ 15.8	55.5 $\pm$ 15.5	58.3 $\pm$ 16.2	0.015
Historia personal				
Hipertensión arterial	659 (82.8)	374 (84.8)	285 (80.3)	0.093
Tabaquismo previo	223 (28)	169 (38.3)	54 (15.2)	<0.001
Tabaquismo actual	175 (22)	137 (31.1)	38 (10.7)	<0.001
Alcoholismo	174 (21.9)	146 (33.1)	28 (7.9)	<0.001
Diabetes Mellitus	160 (20.1)	83 (18.8)	77 (21.7)	0.315
Obesidad	115 (14.4)	71 (16.1)	44 (12.4)	0.139
Hipercolesterolemia	92 (11.6)	50 (11.3)	42 (11.8)	0.829
Hipertrigliceridemia	53 (6.7)	31 (7.1)	22 (6.2)	0.643
Enfermedad Cardíaca Isquémica	25 (3.1)	15 (3.4)	10 (2.8)	0.638
Etiología				
Hipertensión arterial	659 (82.8)	374 (84.8)	285 (80.3)	0.093
Angiopatía amiloidea	27 (3.4)	12 (2.7)	15 (4.2)	0.244
Idiopática o no determinada	110 (13.8)	55 (12.5)	55 (15.5)	0.220
Localización de la Hemorragia				
Lobar	232 (29.1)	115 (26.1)	117 (33)	0.034
Profunda	479 (60.2)	270 (61.2)	209 (58.9)	0.501
Cerebelo	44 (5.5)	24 (5.4)	20 (5.6)	0.906
Tallo cerebral	41 (5.2)	32 (7.3)	09 (2.5)	0.003
Volumen, ml				
<30 ml	256 (32.2)	130 (61.6)	126 (63)	0.772
30 – 60 ml	75 (9.4)	37 (17.5)	38 (19)	0.701
>60 ml	80 (10.1)	44 (20.9)	36 (18)	0.465
Hemorragia Intraventricular	326 (41)	188 (42.6)	139 (38.9)	0.284
Hidrocefalia aguda	80 (18.9)	49 (20.9)	31 (16.5)	0.255
Escala de Coma de Glasgow (inicial)				
3 – 8	221 (33.9)	120 (34.2)	101 (33.7)	0.889
9 – 12	135 (20.7)	69 (19.7)	66 (22)	0.463
13 – 15	295 (45.3)	162 (46.2)	133 (44.3)	0.642
Escala de Coma de Glasgow, Mediana (IQ25-75)	13 (9-15)	13 (10-15)	13 (9-15)	0.756
Perdidos. n (%)	145 (18.2)			
<b>Recurrencia</b>	130 (16.3)	79 (17.9)	51 (14.4)	0.178

## Discapacidad neurológica asociada a HICP en el INNN

Entre los sobrevivientes del registro (n=479), 254 (53%) sobreviven con discapacidad severa y 225 (37%) con discapacidad leve. Al análisis multivariado se observa que las hemorragias profundas (OR 3, IC 2.08 – 4.4; p=0.004), pacientes  $\geq 75$  años (OR 2, IC 1.43 – 2.8; p  $\leq 0.001$ ), e hipertensos (OR 1.9, IC 1.14 – 3.2; p=0.013) tienen mayor riesgo de discapacidad severa (emR 3–5). Mientras, los pacientes con regularidad en el tratamiento antihipertensivo (OR 1.8, IC 1.3–2.5; p $\leq 0.001$ ) y la localización cerebelosa (OR 1.9, IC 1.2 – 3.19; p=0.004), se asocian a mejor pronóstico neurológico (emR $\leq 2$ ).

**Figura 1. Escala de Rankin modificada (emR) en 479 sobrevivientes de HICP en el INNN.**



## Efectos de la EVC sobre la Función Motora

En la EVC, la rehabilitación y la readaptación sólo se ocupan de los accidentes establecidos caracterizados por la aparición rápida de síntomas que persisten durante más de 24 horas. En esos casos, los cuadros clínicos son muy diversos según el mecanismo, la etiología y la topografía. En los cuadros clínicos establecidos se asocian múltiples deficiencias que interactúan entre sí y tienen sus propias complicaciones, que en unos casos pueden amenazar el pronóstico vital y en otros el pronóstico funcional. El primer balance de rehabilitación se debe realizar en la fase inicial, inmediatamente después de las primeras medidas de urgencia, durante las primeras 24-48 horas y se repite al finalizar la primera semana o al comienzo de la segunda semana, cuando el estado del paciente empieza a estabilizarse (53). Hay que valorar las deficiencias, anotar los primeros factores de pronóstico funcional, precisar la rehabilitación y orientar a los pacientes, ya sea hacia la unidad de rehabilitación de EVC o hacia otros sectores de atención médica (54).

## Deficiencias Motoras

Son las deficiencias más aparentes en el hemipléjico porque dificultan o impiden la ejecución de movimientos voluntarios (55). La complejidad de su análisis deriva de la complejidad del control motor y de su mal funcionamiento. Clásicamente, se describen por separado tres trastornos elementales: el déficit motor o déficit de la orden motora, la hipertonía piramidal o espasticidad y las sincinesias o co-

contracciones, a los que hay añadir los cambios musculares como hipo-extensibilidad y retracciones. De la interconexión de todos ellos dependerá la motricidad del hemipléjico.

También parece más acorde con la realidad clínica intentar objetivar y evaluar estos trastornos durante los dos tiempos sucesivos de la exploración motora: movilidad pasiva y movilidad activa. La movilidad activa es en realidad la resultante de la parálisis o déficit de la orden motora y de las co-contracciones o sincinesias, pero también del acortamiento muscular y de la espasticidad. En el hemipléjico, al no poderse expresar la intencionalidad ni la regulación automática del movimiento, la motricidad pierde su capacidad adaptativa y su flexibilidad y se vuelve estereotipada, desorganizada, arcaica y desprovista de toda funcionalidad.

La respuesta del paciente a la orden es una motricidad esencialmente involuntaria que consiste en co-contracciones funcionalmente ineficaces que sustituyen a las sinergias fisiológicas. La co-contracción es una hiperactividad anormal del músculo antagonista que aparece durante el esfuerzo voluntario del agonista, incluso en ausencia de estiramiento y que perturba gravemente el movimiento (56). Una observación atenta permite detectar precozmente su difusión a toda la extremidad, incluso al hemicuerpo, e identificar los músculos implicados: generalmente, se trata de sincinesias de coordinación que se producen en flexión en la extremidad superior y en extensión en la extremidad inferior (sin embargo, la sollicitación excesiva de los isquiotibiales puede hacer pensar en una flexión). La mejoría de la motricidad del hemipléjico requiere el control voluntario de estas sincinesias involuntarias que, además, suelen ser inconscientes.

## Bases Neurales de la Recuperación Motora en las Lesiones Cerebrales

La neuroplasticidad es la propiedad del sistema nervioso de modificar su funcionamiento y reorganizarse en compensación ante cambios ambientales o lesiones. Los infartos cerebrales y los traumas craneoencefálicos son las causas más frecuentes de discapacidad motora en adultos (57, 58); posterior a un evento de este tipo se puede apreciar cierta recuperación a corto plazo relacionada a la reabsorción del edema y del tejido necrótico, o la apertura de vasos colaterales que irrigan nuevamente una región isquémica. La recuperación que tiene lugar después de semanas, meses o años de la lesión, se debe a la activación de mecanismos plásticos. En las últimas décadas el desarrollo tecnológico y metodológico en las neurociencias ha enriquecido extraordinariamente el conocimiento de los fenómenos que median la restauración de las funciones neurológicas (59-62).

### Causas de Reorganización o Plasticidad Cortical

Varias décadas atrás Rosenzweig y Bennet demostraron que roedores criados en ambientes enriquecidos (cajas espaciosas, con escaleras, laberintos y otros objetos) se diferenciaban de otros criados en medios pobres de estímulos, describiendo asimetrías en cuanto al grosor de la corteza cerebral, número de dendritas y espinas dendríticas, y por ende de contactos sinápticos (63); o sea que las experiencias individuales y el medio pueden llegar a ser determinantes en la organización y desarrollo de la corteza cerebral. El segundo factor inductor que podríamos mencionar es la lesión del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP). Posterior a la amputación de dígitos en animales experimentales se ha descrito la existencia de una reorganización en corteza somestésica, con redistribución del territorio correspondiente a los dedos de la pata lesionada (64). En humanos, la amputación de una extremidad se asocia a la expansión funcional del área representada en los homúnculos sensitivos y motores de los segmentos proximales al sitio de la lesión (brazo, cara, etc.) (65, 66). La recuperación que tiene lugar después de una lesión cortical irremediamente imbrica la puesta en marcha de mecanismos reorganizativos, como fenómeno adaptativo a las nuevas condiciones de funcionamiento.

### Neurotransmisores y Mecanismos Celulares de la Plasticidad Cortical.

En su mayoría estos fenómenos son de origen cortical, y dependen del balance entre circuitos excitatorios e inhibitorios sensibles al GABA (67, 68). Hoy se conoce que aquellos fármacos que

incrementan la excitabilidad cortical de forma general (anfetaminas) favorecen la aparición de cambios neuroplásticos, probablemente por el incremento que producen en las concentraciones de noradrenalina tisular.

La activación de receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), juega un papel importante en estos procesos, especialmente en los mecanismos sinápticos de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD de sus siglas en inglés) (69-72). Los mecanismos de potenciación post-tetánica (calcio-dependiente) y LTP son responsables del incremento en la eficacia sináptica a corto y a largo plazo respectivamente.

El glutamato es otro de los principales neurotransmisores cerebrales, para comprender los mecanismos sobre los cuales descansan los fenómenos plásticos; se ha demostrado que la administración de antiglutamatérgicos (Riluzole) suprime o disminuye significativamente el mecanismo de facilitación intra cortical. Existen además evidencias de que en algunas enfermedades el glutamato contribuye a la degeneración neuronal por un efecto excito-tóxico, existiendo un incremento significativo en la excitabilidad cortical (73-75). La acetilcolina también es un mediador importante de estos procesos, pues los antagonistas muscarínicos impiden que tenga lugar el fenómeno de LTP, y por otra parte la interacción glutamato-acetilcolina parece jugar un papel importante en la morfogénesis cortical (76).

### Principales Experiencias Clínicas en Plasticidad Cortical

---

Existen variadas experiencias que confirman la proyección clínica de las propiedades plásticas del sistema nervioso. En pacientes con amputaciones de manos, por ejemplo, los registros de potenciales evocados motores de músculos proximales a la amputación, son de mayor amplitud que los obtenidos estimulando el lado contralateral, el área de evocación es mayor y el umbral de excitación es menor (77). Muchos de estos cambios observados en modelos experimentales tienen lugar horas o minutos después de la lesión, de ahí que se plantee que los mismos se basan más bien en un proceso de reorganización funcional, que en modificaciones estructurales. La disminución de la actividad gabaérgica en el SNC, propicia el desenmascaramiento de determinadas conexiones habitualmente “silentes”, y la consolidación de vías paralelas o alternativas a la lesionada, bien sea a partir de áreas vecinas a la lesión, o más distantes como pueden ser las zonas homólogas del hemisferio contralateral (vías directas ipsilaterales) (78).

Tanto la privación sensorial como la estimulación, inducen cambios en la actividad gabaérgica que se cree constituyen la base neuroquímica de gran parte de los fenómenos reorganizativos. Se conoce que las cortezas premotora y motora suplementaria presentan eferencias directas al tallo cerebral, a estructuras estrechamente relacionadas con el control motor, y a la médula espinal cervical. Estos grupos de fibras siguen trayectos diferentes a través de la cápsula interna; por lo tanto existe cierta independencia y paralelismo entre ellas. En algunos pacientes con recuperación motora después de infartos capsulares posteriores, se piensa que esta distribución sea un factor que favorece su recuperación.

### El Papel de las Vías Directas en la Plasticidad Cortical

---

Las evidencias más dramáticas en humanos corresponden a pacientes hemisferectomizados como medida terapéutica ante un cuadro de epilepsia intratable farmacológicamente, que han recuperado de forma significativa la función motora con la evolución posterior. En estos casos, claro está, la recuperación se debe a la activación de vías directas (ipsilaterales) correspondientes al hemisferio remanente. En estos casos, y también en pacientes con lesiones hemisféricas congénitas se ha demostrado inobjetablemente la existencia de un control hemisférico unilateral de las funciones motoras de ambos hemicuerpos (67, 79-81).

En algunos estudios se ha descrito que las respuestas motoras obtenidas en ambos hemicuerpos con EMT, no se diferencian significativamente entre sí, siendo similares en cuanto a amplitud y latencia; especialmente en casos con movimientos en espejo, a consecuencia de lesiones conocidas, lo cual apunta hacia la corteza

motora primaria como diana del cambio plástico. Los cambios plásticos no se limitan a la vía o corteza motora, sino que se pueden ver también en otros sistemas de igual forma, como en el sistema somestésico; identificándose también proyecciones corticales ipsilaterales (82).

En pacientes con infartos cerebrales la activación de vías ipsilaterales puede jugar un papel importante en los primeros momentos; pero la persistencia de estas respuestas con la evolución posterior al parecer traduce un peor pronóstico en cuanto a las posibilidades de recuperación (83). En personas sanas las vías directas desempeñan también algún papel en el movimiento voluntario; y cuando se presenta un infarto cerebral, se pueden demostrar alteraciones en los dos hemisferos si se realiza un examen neurológico exigente. Por eso, en algunos pacientes recuperados de una lesión hemisférica, ante la ocurrencia de un segundo infarto cerebral en el hemisferio sano, es posible observar el empeoramiento en el lado recuperado, además de las alteraciones esperadas en el hemisfero afectado por la nueva lesión (84, 85).

### Reorganización del Hemisferio Lesionado.

Las probabilidades de recuperación motora en el hemisferio afectado dependen en primer lugar de la magnitud de la lesión, pues mientras más tejido esté comprometido menos reserva funcional para apoyar la recuperación. El fenómeno más evidente parece ser la expansión funcional del mapa motor de las extremidades afectadas, con corrimiento de la zona central de esta representación; dicho de otra forma, se produce el reclutamiento de otros grupos neuronales de cortezas vecinas, con proyecciones a motoneuronas inferiores vía haz corticospinal, que eran menos activas antes de la lesión. Esta es una de las llamadas formas de plasticidad reconocidas en el humano, y se asocia en general con una evolución clínica favorable, y un mejor pronóstico en cuanto a la futura respuesta a la rehabilitación. El efecto del uso, y el uso forzado de la extremidad. Es posible que la práctica de determinados movimientos, pueda inducir cambios plásticos en la “representación cortical del movimiento” a corto plazo, aspecto de trascendental importancia pues abre un amplio camino en cuanto al diseño de terapias físicas dirigidas a facilitar la expresión de determinados procesos, e inhibir o “desfacilitar” otros (86). Estos elementos constituyen evidencias sobre el efecto modulador de la rehabilitación física en la recuperación de la función motora. Un posible efecto modulador sobre la plasticidad motora cortical, lo tenemos en las experiencias publicadas sobre el uso forzado del miembro afectado (mediante el método de restricción del miembro sano) (87), logrando con ello que se produzcan modificaciones sustanciales desde el punto de vista clínico y electrofisiológico en pacientes con secuelas motoras producto de infartos cerebrales, en estadio crónico. No existen demostraciones claras sobre la superioridad de uno u otro método hasta el momento, pero en teoría este efecto no publicado antes, parece estar relacionado al uso forzado de la extremidad afectada.

### Modulación de la Plasticidad Cortical Mediante el Uso de Fármacos

Es un hecho aceptado por todos que la rehabilitación física, ejerce un efecto modulador sobre las propiedades plásticas del sistema nervioso; y que la utilización de determinadas técnicas fisioterapéuticas puede en algunos pacientes reportar beneficios adicionales a la terapia convencional; de ahí que en la actualidad se desarrollen diversas investigaciones en este sentido (88, 89). Otro elemento que se va introduciendo es el empleo de determinados fármacos (anfetaminas, serotoninérgicos, adrenérgicos), por sus efectos potenciadores de la expresión de fenómenos plásticos. A pesar de que no está completamente demostrado el efecto beneficioso de la terapia con anfetaminas, se han realizado pequeños ensayos no controlados, valorando sobre todo los efectos a largo plazo de dicha terapia. La máxima evidencia acerca del uso de fármacos como alternativa terapéutica en la recuperación motora posterior a EVC se ha logrado en tiempos muy recientes. Varias intervenciones como fármacos monoaminérgicos, han mostrado modular la plasticidad cerebral posterior a EVC y reducir el déficit neurológico residual y la discapacidad subsecuente (90-92). Las anfetaminas han incrementado la recuperación motora en modelos animales de lesiones cerebrales agudas, mientras que los neurolépticos y las benzodiazepinas lo han reducido (93). Existe poca evidencia en estudios animales del uso de la eficacia

del uso de inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS), pero estos inhibidores tienen una acción neuroprotectora aguda sobre el cerebro isquémico y promueven la neuro-génesis hipocámpal (94-96). En estudios clínicos del uso de anfetaminas en pacientes con EVC, no se ha encontrado efectos positivos en la recuperación motora o sus resultados fueron contradictorios (97-102).

## Fluoxetina como Alternativa Terapéutica en la Recuperación Motora Post EVC

Todos los estudios clínicos usando ISRS que han sido reportados (Tabla 1) sugieren que este tipo de fármacos tienen un efecto positivo sobre la recuperación motora de pacientes con EVC (103-107).

**Tabla 2 Estudios con el uso de ISRS para recuperación motora.**

Autor	Fármaco	Dosis y duración	n	Diseño	Tiempo de inclusión	Criterio de Desenlace	Otros Desenlaces	Rehabilitación	Resultado
Dam et al	Fluoxetina	20mg/día 90 días	48	Grupos Paralelos	1-6 meses	HSS	Ninguno	Sí	10.7% Mejoría
Pariente et al	Fluoxetina	20mg DU	8	Crossover	15-30 días	Dinamómetro	RM funcional	Sí	20-30% Mejoría
Zittel et al	Citalopram	40mg DU	8	Crossover	>6 meses	Destreza motora	Ninguno	Sí	11.4% Mejoría
Acler et al	Citalopram	10mg/día 30 días	20	Ensayo clínico	No reportado	NIHSS	TMS	Sí	38.85 Mejoría
Chollet et al	Fluoxetina / Placebo	20mg/día 90 días	59	Ensayo clínico	5-10 días	EFM, emR	Efectos Adversos	Sí	34vs24 puntos de Mejoría

HSS= hemispheric stroke scale, RM= Resonancia Magnética, TMS= transcranial magnetic stimulation, NIHSS= National Institutes of Health stroke scale, EFM= escala de Fugl-Meyer, emR= escala modificada de Rankin.

El uso de RMf en otros estudios han mostrado que dosis únicas de fluoxetina y paroxetina produjeron sobre activación de las cortezas motoras comparados con placebo tanto en individuos sanos como en pacientes post EVC, y el uso de estimulación magnética transcraneal mostró que la sobre activación cortical se asoció con hiper-excitabilidad inducida por el fármaco (108). Finalmente el estudio de fluoxetina en la recuperación motora en pacientes con EVC isquémico (estudio FLAME) (107) se probó el tratamiento por 3 meses con 20mg de fluoxetina en 113 pacientes sin depresión con EVC reciente y hemiparesia severa. 57 pacientes con una Escala de Fugl-Meyer (EFM) media de  $17.1 \pm 11.7$ . El tratamiento se comenzó una media de  $8.9 \pm 1.8$  días después del evento y se continuó por 90 días; El tratamiento llevo a una mejoría media en la EFM de 34 puntos (IC 95% 29.7-38.4) comparado con un incremento de 24.3 puntos (IC 19.9-8.7;  $p=0.003$ ) con el placebo y la diferencia persistió después de controlar por sitio del EVC, edad, EVC previo y EFM basal. Este es el estudio aleatorizado más grande en mostrar que el tratamiento con un ISRS se asocia con mejoría motora después de EVC. El análisis de medidas de desenlace secundario mostraron una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con una escala modificada de Rankin (emR) de 0-2 (34%) a 90 días comparado con placebo (11%; regresión binomial  $p=0.021$ ) después de controlar por sitio, edad, EVC previo y emR basal. La superioridad de la fluoxetina sobre el placebo medida con la EFM fue independiente del efecto de la fluoxetina sobre la depresión.

## Plausibilidad Biológica de la Fluoxetina como Modulador de la Plasticidad Cortical

El mecanismo exacto de acción por medio del cual los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina modulan la plasticidad cortical y mejoran la recuperación motora no es del todo conocido (109). Ejercen sus efectos a través del incremento en las concentraciones de serotonina al bloquear de una manera muy específica su recaptación en la membrana de la neurona.



Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina tienen menos efectos sedantes, anticolinérgicos y cardiovasculares que los antidepresivos tricíclicos por no ser ligandos para los receptores a la histamina, acetilcolina y norepinefrina. Tampoco tienen ningún efecto inhibitorio sobre la monoaminoxidasa (110).

Estudios de investigación básica han demostrado que el transportador funcional de serotonina, expresado en el SNC así como la molécula de adhesión celular con homología a L1CAM (CHL1) (111), constituyen el blanco principal de la acción de la fluoxetina, el aumento de la estimulación de estas proteínas en el SNC está implicado en aumento neto de la neurogénesis y la sinaptogénesis a través del aumento en la síntesis de una proteína de adhesión celular neuronal (112) y del aumento de la transmisión sináptica a través de circuitos desde el sistema límbico hacia la corteza cerebral (113).

Además los fármacos anti depresivos en general han sido asociados con una remodelación dendrítica, lo que genera plasticidad cerebral y la mejoría de los síntomas depresivos (114). Estos mecanismos son los que están implicados en la mejoría de la función motora observada en estudios previos de pacientes con deterioro motor por EVC.

### Dosis de Fluoxetina como Modulador de la Plasticidad Cortical

La ingesta de fluoxetina a la dosis de 20 gramos/día ha sido considerada estándar desde los estudios iniciales de aprobación del fármaco por la FDA (115). Los análisis de eficacia y seguridad realizados a esta dosis han mostrado las incidencias de los efectos secundarios. Si bien es cierto que existen esquemas terapéuticos en psiquiatría con dosis hasta 60mg/día, no se ha encontrado una relación dosis/respuesta para este fármaco y si se han documentado mayor incidencia de efectos adversos graves con dosis mayores a 20mg/día (116, 117).

Finalmente, en los 3 estudios existentes en los cuales se utilizó la fluoxetina como adyuvante a la rehabilitación para la recuperación motora de pacientes con déficit neurológicos (103, 106, 107) , se ha utilizado la dosis de 20mg/día.

### Examen de la Función Motora en Pacientes con EVC

El examen analítico de la orden motora se llevará a cabo a partir de la capacidad del paciente para efectuar un movimiento sin ninguna finalidad funcional, teniendo en cuenta que las demás perturbaciones de la motricidad interferirán con él. Se busca cualquier posibilidad de movimiento activo y se aprecia la amplitud, la producción contra la gravedad o contra resistencia. Es necesario variar la posición corporal y segmentaria del paciente para facilitar la contracción del grupo muscular evaluado y el inicio del movimiento. Resulta útil hacer ejecutar previamente el movimiento solicitado en el lado sano o bien imitarlo. Teniendo en cuenta la representación somatotópica de la motricidad en el córtex cerebral, el déficit es tanto más intenso cuanto más distal es el territorio corporal y cuanto más fina y precisa es su actividad motora, es decir, más sometida al control de la voluntad.

A continuación se dan algunos ejemplos de este estudio de la motricidad. Generalmente se examinan en primer lugar los músculos proximales, cuyo funcionamiento es más sinérgico con el homólogo contralateral y cuyo reflejo de estiramiento está más atenuado. Así pues, para la extremidad inferior, con el paciente en decúbito dorsal y las rodillas flexionadas, se le pide que haga el puente, es decir, que eleve las nalgas utilizando el doble apoyo de los pies y la espalda. Este ejercicio también tiene la ventaja de apreciar la estabilidad de la pelvis y de detectar una eventual sincinesia en extensión del lado deficitario que se pone de manifiesto cuando la extremidad se desliza sobre la camilla de exploración (en general, el plano "Bobath").

En territorio distal, la dorsiflexión voluntaria del pie suele ser imposible con la rodilla extendida y sólo se consigue en una postura sincinética con flexión de la cadera y de la rodilla. En la extremidad superior, es esencial apreciar la calidad de fijación de la articulación escapulotorácica, indispensable para la actividad de

transporte de la extremidad afectada, sucesivamente en decúbito lateral y en sedestación, pidiendo al paciente que intente mantener la elevación anterior y luego la elevación lateral. En situación distal, en muñeca y mano, las anomalías son máximas en la hemiplejía silviana: déficit importante de los agonistas; espasticidad y sincinesias de los antagonistas; movimiento nulo o global en flexión de la muñeca y flexión hipertónica de los dedos, pulgar en flexión-aducción; ausencia absoluta de extensión activa de la muñeca y de los dedos y de motricidad disociada.

Esta exploración minuciosa de la motricidad activa es indispensable para el seguimiento de la evolución de un determinado paciente pero difícilmente permite comparar distintos grupos de pacientes. Por eso, parece conveniente utilizar escalas de evaluación del déficit motor.

Las escalas más sencillas evalúan la fuerza del movimiento y se inspiran en la valoración muscular de las parálisis periféricas elaborada por el Medical Research Council (MRC). Se puede utilizar la escala ordinal clásica de seis niveles o el índice motor de Demeurisse, escala validada que permite una rápida evaluación (118, 119). El Trunk Control Test también es una escala validada y sencilla de utilizar. Evalúa la motricidad del tronco valorando los giros y el equilibrio en sedestación. Existen otras muchas escalas validadas (18 compiladas por Roques en 1997) (120) que evalúan de manera más fina y más completa la motricidad y el equilibrio del paciente, con un valor predictivo bastante bueno del pronóstico funcional, especialmente la EFM, cuya correlación con el índice de Barthel y la medida de independencia funcional (MIF) es muy buena.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En pacientes con Hemorragia Intracerebral Primaria, ¿el tratamiento con fluoxetina mas rehabilitación comparado con rehabilitación solamente, mejora la recuperación motora medida por la escala de Fugl-Meyer?

## JUSTIFICACIÓN

La EVC es la primera causa de discapacidad física en el mundo, en general se considera una causa muy importante de pérdidas económicas no solo por los elevados costos de atención durante la etapa aguda, sino además por la pérdida de la productividad y los costos asociados a la rehabilitación de los pacientes que la sufren, en Latinoamérica se ha reportado una elevada frecuencia de HICP, que se estima es dos a tres veces mayor a la observada en países desarrollados. La incidencia es alta en descendientes Mexicanos americanos, llegando a presentarse anualmente entre 10 – 30/100.000 personas y representa entre el 10 al 15% de todos los EVC. En México la incidencia para 1996 fue de 32,5/100.000, con frecuencia del 28 al 34,2%, la mortalidad a los 30 días es cercana al 50% y la recurrencia reportada va del 6 al 13% según diferentes series hospitalarias.

Los pacientes que sufren HICP tienen una mayor discapacidad física a su ingreso comparados con aquellos pacientes con infarto cerebral aun después de ajustar para factores como edad, días de estancia hospitalaria y tiempo de inicio de la rehabilitación después del evento agudo.

Dado que se ha comprobado por medio de ensayo clínico el efecto beneficio de la fluoxetina sobre la recuperación motora en pacientes con infarto cerebral, consideramos un paso natural en la investigación de las terapias encaminadas a la recuperación motora en pacientes con EVC; el utilizar este fármaco en la subpoblación de pacientes con HICP.

Ya que en caso de existir mejoría en la función motora que sea parecida a la que se encontró en pacientes con EVC isquémico, el tratamiento con fluoxetina representaría una alternativa terapéutica para los pacientes con HICP y mejoraría su pronóstico funcional.

Esto permite un estudio factible, interesante y novedoso que mediante la intervención de los servicios de la clínica de enfermedad vascular cerebral y de rehabilitación, logre determinar el impacto de este fármaco en la recuperación motora de los pacientes con HICP.

A futuro esto puede llevar al desarrollo de nuevos proyectos encaminados a dilucidar si la respuesta al fármaco es distinta entre la enfermedad vascular isquémica y hemorrágica o dentro del campo de la rehabilitación si la terapia adyuvante con fluoxetina es mejor dependiendo de la modalidad de rehabilitación aplicada a los pacientes, siendo de extrema importancia el determinar las características, alcances y mejores interacciones entre los factores de riesgo vascular, el uso de fluoxetina y el tipo de rehabilitación aplicada.

## OBJETIVOS

### Objetivo Primario

1. Comparar la magnitud de la recuperación motora, medida por la escala de Fugl-Meyer en pacientes con HICP que reciban rehabilitación y fluoxetina con la de aquellos que reciban solamente rehabilitación.

### Objetivo Secundario

1. Determinar la relación entre la recuperación motora, medida por la escala de Fugl-Meyer en pacientes con HICP con la recuperación funcional medida por el índice de actividades de la vida cotidiana de Barthel.

## HIPÓTESIS

1. **Hipótesis de Investigación.** El cambio en la media de EFM después de 3 meses de tratamiento es mayor en por lo menos 12 puntos en pacientes con HICP tratados con fluoxetina y rehabilitación física comparado con aquellos tratados solo con rehabilitación física.
2. **Hipótesis Nula.** El cambio en la media de EFM después de 3 meses de tratamiento es el mismo en pacientes con HICP tratados con fluoxetina y rehabilitación física como en los tratados solo rehabilitación física.
3. **Hipótesis Alternativa.** El cambio en la media de EFM después de 3 meses de tratamiento es diferente en pacientes con HICP tratados con fluoxetina y rehabilitación física y en los tratados solo rehabilitación física.
4. **Hipótesis Estadísticas.**

$$H_i = \bar{x}_{\text{tratamiento}} - \bar{x}_{\text{placebo}} \geq 12$$

$$H_o = \bar{x}_{\text{tratamiento}} = \bar{x}_{\text{placebo}}$$

$$H_a = \bar{x}_{\text{tratamiento}} \neq \bar{x}_{\text{placebo}}$$

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se plantea la realización de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

## POBLACIÓN Y MUESTRA

### Población

Población Blanco. Pacientes con deterioro motor secundario a HICP.

Población elegible. Pacientes con deterioro motor secundario a HICP que sean atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS"

Población de Estudio. Pacientes con deterioro motor secundario a HICP que sean atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS" que cumplan los criterios de inclusión del estudio y cuenten con consentimiento informado firmado.

### Cálculo del Tamaño de la Muestra.

Sea:

$$N = \frac{\left(\frac{1}{q1} + \frac{1}{q2}\right) S^2 (Z_a + Z_b)^2}{E^2}$$

Dónde:

$q1 = \text{proporción de sujetos en el grupo tratado} = 0.5$

$q2 = 1 - q1 = 1 - 0.5 = 0.5$

$Z_a = 1.96$

$Z_b = 0.84$

$E = \text{Tamaño del Efecto Estandarizado} = \frac{e}{S}$ , donde:

$e = \text{Tamaño del efecto} = 12 \text{ puntos, tomado del estudio FLAME.}$

$S = \text{Desviación Estándar del tamaño del efecto: } 18 \text{ puntos, tomado del estudio FLAME.}$

$$E = \frac{12}{18} = 0.66$$

Simplificado para:

Alfa = 0.05 y Beta = 0.20

$$N = \frac{16}{E^2}$$

$$N = \frac{16}{0.66^2} = \frac{16}{0.4353} = 36.75$$

**N = 37 pacientes por grupo.**

## Procedimiento de Muestreo y Aleatorización.

Muestreo consecutivo no aleatorio de la población de estudio para inclusión. Una vez incluidos los pacientes, por medio de Aleatorización Simple con una tabla de números aleatorios se asignaran las botellas con medicamento/placebo a cada paciente.

## Criterios de Selección

### Criterios de Inclusión

1. Paciente con diagnóstico de HICP en los 10 días previos a la inclusión en el estudio
2. Consentimiento Informado firmado
3. Déficit Motor secundario a la HICP con EFM  $\leq 55$

### Criterios de Exclusión

1. Depresión
2. NIHSS  $>20$
3. Rankin previo  $>2$
4. Afasia Sensitiva
5. Embarazo
6. Comorbilidad que reduzca la esperanza de vida a menos de 3 meses o impida acudir a rehabilitación
7. Otras enfermedades mayores que impidan el seguimiento

### Criterios de Eliminación

1. Pérdida del seguimiento
2. Asistencia al servicio de rehabilitación física  $< 80\%$  del tiempo
3. Inconstancia en la ingesta del medicamento del estudio evidenciada por conteo de tabletas ( $>20\%$  de no ingesta)

## MEDICIONES.

A todos los Pacientes se les realizaran las siguientes mediciones:

### Sub Escala Motora de la Escala de Fugl-Meyer

La escala de Fugl-Meyer (EFM) es un instrumento creado para la cuantificación de los déficits neurológicos posteriores a enfermedad vascular cerebral que se basa en el desempeño del paciente. Está diseñada para valorar la función motora, equilibrio, sensibilidad y función articular en pacientes hemipléjicos posterior a enfermedad vascular cerebral (121). Se aplica clínicamente y en investigación para determinar la severidad de la enfermedad, describir la recuperación motora y para planear y asesorar tratamientos. La EFM se utiliza como estándar dorado para medir la validez de otras escalas para déficit neurológico post enfermedad vascular cerebral (122).

## Características de la Escala

La escala comprende 5 sub escalas y tiene 155 ítems en total:

1. Función motora (en la extremidad superior e inferior)
2. Función sensitiva (evalúa tacto superficial en 2 superficies del brazo y pierna, y la sensación de posición en 8 articulaciones)
3. Equilibrio (contiene 7 pruebas, 3 sentado y 4 de pie)
4. Rango de movimiento de las articulaciones (8 articulaciones)
5. Dolor articular

## Tiempo de Aplicación.

Las diferentes secciones de la EFM son usualmente aplicadas de forma separada (123). La duración media para la administración de las sub escalas motora, sensitiva y del equilibrio tiene un rango reportado entre 34 y 110 minutos, con una media de administración de 58 minutos (124). Cuando la sub escala motora se aplica exclusivamente, toma aproximadamente 20 minutos para completarse (125).

## Puntaje

El puntaje está basado en la observación directa del desempeño. Los ítems de la escala se califican en base a la habilidad de completar cada ítem utilizando una escala ordinal de 3 puntos donde 0= no lo realiza, 1= lo realiza parcialmente y 2= lo realiza completamente. La puntuación total máxima posible es de 226. Los puntajes divididos entre las sub escalas son los siguientes:

1. Función motora: va de 0 (hemiplejía) hasta 100 puntos (desempeño motor normal)
2. Función sensitiva: va de 0 a 24 puntos divididos en 8 puntos de tacto superficial y 16 puntos de sentido de posición.
3. Equilibrio: va de 0 a 14 puntos divididos en 6 puntos sentado y 8 puntos de pie.
4. Rango de movimiento de las articulaciones: va de 0 a 44 puntos.
5. Dolor articular: va de 0 a 44 puntos.

## Sub escala motora

Las 5 sub escalas pueden ser evaluadas independientemente, dada su naturaleza subjetiva, las sub escalas sensitiva y de dolor articular son las menos usadas (125). La sub escala motora incluye ítems para valorar el movimiento, coordinación y reflejos en el hombro, codo, brazo, antebrazo, muñeca, mano, cadera, rodilla y tobillo. Los ítems en esta sub escala se derivaron de la descripción de (126) de la historia natural de la recuperación motora después de un evento vascular cerebral e integra las etapas de la recuperación motora de Brunnstrom. Los ítems de la EFM están diseñados para valorar la recuperación en el contexto del sistema motor. No se incluyen tareas funcionales dentro de esta evaluación (127).

Se han desarrollado clasificaciones de severidad para los déficits motores detectados por la EFM (0 a 100 puntos):

<b>Fugl-Meyer (1980)(128)</b>	<b>Fugl-Meyer(1975)(121)</b>	<b>Duncan (1994)(129)</b>
<b>&lt;50 = Severo</b>		0-35 = Muy severo
<b>50-84 = Marcado</b>	≤84 = Hemiplejía	36-55 = Severo
<b>85-94 = Moderado</b>	85-95 = Hemiparesia	56-79 = Moderado
<b>95-99 = Leve</b>	96-99 = Leve	>79 = Leve

## Confiabilidad

---

Lin et al. (130) examinaron la consistencia interna de la EFM en 176 pacientes con EVC en los días 14 y 180 después del evento. Las alfas de Cronbach para la EFM en 4 mediciones post evento fueron excelentes, con un rango de alfa = 0.94 a 0.98. La confiabilidad inter evaluador de la puntuación total de la EFM fue excelente también, con un coeficiente de correlación intercalase (CCI) de 0.93. Platz et al. (131) evaluaron el mismo parámetro con CCI para la puntuación motora exclusivamente encontrando un resultado de 0.99. También calcularon la confiabilidad prueba-re prueba con un CCI de 0.97 para la sub escala motora solamente.

Duncan et al (132) evaluaron la confiabilidad inter evaluador y la prueba-re prueba de la EFM en pacientes con EVC crónica. La confiabilidad inter evaluador se examinó en 5 diferentes evaluadores. Las correlaciones de Pearson entre los evaluadores para cada dominio de la sub escala motora se encontró como excelente, en un rango de  $r=0.96$  a  $r=0.97$  para la extremidad superior y de  $r=0.85$  a  $r=0.95$  para la extremidad inferior.

## Validez

---

Varios estudios de validación han provisto de buena evidencia de que la EFM mide lo que está diseñada para medir. Sonde et al (133) encontraron que las puntuaciones de la EFM reflejaron cambios en la respuesta muscular a la estimulación nerviosa eléctrica trans cutánea de baja frecuencia. La prueba de U de Mann-Whitney se utilizó para probar la significancia en las diferencias de la puntuación de la EFM al inicio y al término de la estimulación entre los grupos control y de tratamiento. Esta prueba reveló que las puntuaciones de la EFM difirieron significativamente entre el grupo tratado y el grupo control (U de Mann-Whitney = 130.5) Yendo más lejos, la correlación de Spearman entre los puntajes de la EFM fue excelente ( $r=0.95$ )

Fugl-Meyer (134) comparó el dominio motor de la EFM con el desempeño en actividades de la vida diaria en 64 pacientes con EVC mas de 6 meses después del egreso hospitalario. La escala de actividades de la vida diaria comprendía 52 ítems que examinaban la independencia en alimentación, higiene, vestido, locomoción, cuidado doméstico y funcionamiento psicosocial. Se encontraron excelentes correlaciones entre el grado de alteración motora medida por la EFM y la escala de actividades de la vida diaria (puntaje total  $r=0.75$ , higiene  $r=0.89$ , locomoción  $r=0.76$ , alimentación  $r=0.72$  y vestido  $r=0.76$ ).

## Experiencia en el INNN con a Escala de Fugl-Meyer

---

El INNN tiene amplia experiencia en la aplicación de la EFM para citar 2 ejemplos, en un trabajo se presentan los resultados obtenidos en 20 pacientes con miembro torácico parético como secuela de EVC, tratados usando distintos métodos de terapia física en quienes se utilizó la EFC para la cuantificación de los déficits motores (135). En otro se incluyeron 22 pacientes con secuelas de EVC isquémico crónico, se dividieron aleatoriamente en dos grupos aplicándose un programa por 15 sesiones, 3 veces por semana empleando un software con actividades de la vida diaria simuladas Gesture Therapy para el grupo experimental y actividades de terapia ocupacional para el grupo control. Nuevamente, la valoración fue mediante la escala de Fugl-Meyer, solo la sub escala motor y se aplicó al final del tratamiento la escala de motivación intrínseca (136). En ambos casos la EFM se ha utilizado con gran éxito.

## Índice de Barthel.

El Índice de Barthel (IB) es una medida del grado en el que una persona puede funcionar independientemente y tiene movilidad en sus actividades de la vida diaria (AVD) por ejemplo alimentación, baño, vestido, etc. El índice también indica la necesidad de asistencia para el cuidado.



## Características de la Escala

---

El IB fue desarrollado por Mahoney & Barthel en 1965 (137). Su versión original consta de 10 ítems acerca de AVD comunes incluyendo: alimentación, baño, vestido y arreglo personal, control vesical, transferencia de una silla, marcha y subir escaleras. Los ítems son calificados en términos de si los individuos los realizan independientemente, con alguna ayuda o son dependientes.

## Tiempo de Aplicación

---

El IB puede tomar tan poco como 5 minutos para completarse y de forma auto reportada se puede llenar en 20 minutos.

## Puntuación

---

El IB es un agregado sumado con peso preferencial en la movilidad la continencia. Las puntuaciones son colocadas de la siguiente forma: 0 o 5 puntos para baño y arreglo personal, 0, 5, 10 o 15 puntos por ítem de transferencia y movilidad y 0, 5 y 10 puntos para todos los demás ítems. El índice da una puntuación total de 100 (mientras más alta la puntuación; mayor el grado de independencia funcional (138).

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado	Grado de dependencia
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

## Confiabilidad

---

La confiabilidad inter evaluador entre los ítems del IB utilizando kappa varia ente 0.53 a 0.94, en un estudio de 121 pacientes en 4 puntos post EVC ( 14, 30, 90 y 180 días). La confiabilidad inter evaluador para la puntuación total, calculada utilizando correlación intra clase (ICC) fue de 0.94 en el mismo estudio. La consistencia interna calculada utilizando la alfa de Cronbach es excelente con un rango entre 0.89-0.92 (139).

## Validez

---

Wade et al. (140) demostraron excelente validez del IB ( $r=0.73-0.77$ ) con una medida de habilidad motora. El IB ha demostrado predecir la duración de la estancia hospitalaria. En un estudio de 330 pacientes con primer EVC, el IB predijo significativamente la duración de la estancia en hospital (141). El IB también predice la evolución post EVC. Patel et al. (142) estudiaron 324 sobrevivientes de EVC con incontinencia 1 semana después del EVC encontrando que los pacientes medidos a 3 meses con puntuaciones menores del IB tenían peor independencia.

## Experiencia en el INNN

---

La clínica de EVC del INNN tiene amplia experiencia en el uso de esta escala, constituye uno de los valores que se registran en todo paciente que ingresa a la clínica y se le consigna en cada consulta. Esto se realiza de acuerdo a estándares internacionales, lo que ha permitido a la clínica participar en estudios multicéntricos importantes como el PROFESS (143).

## Temporalidad de las mediciones en investigación de EVC

De acuerdo a una revisión sistemática y recomendaciones para mejorar la práctica de investigación en EVC, el tiempo modal para la medición de un desenlace clínico en pacientes con EVC es 3 meses. Por lo anterior es a este punto temporal que se realizara el fin del seguimiento de los pacientes y la suspensión del tratamiento, a partir de ese momento quedara a decisión del médico tratante del paciente el continuar el uso de la fluoxetina de manera abierta (144).

## Definiciones Operacionales

**EVC.** Síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y signos correspondientes a afección neurológica focal, con persistencia mayor de 24 horas, sin otra causa aparente que el origen vascular y con confirmación mediante estudios de neuroimagen (tomografía o resonancia magnética).

**HICP.** EVC cuyo mecanismo de producción es, de acuerdo a los resultados de estudios auxiliares diagnósticos: hipertensión arterial, angiopatía amiloidea, asociada al uso de anticoagulantes o fármacos y trastornos hematológicos.

## VARIABLES

### Independiente:

Modalidad de Tratamiento.

### Dependientes:

Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Instrumento	Tipo de Variable	Codificación / Unidades
<b>Fuerza Motora</b>	Puntuación de la sub escala motora de la EFM		Escala de Fugl-Meyer. 0 a 100	Discreta	Sin unidades
<b>Funcionalidad</b>	Puntuación en el Índice de Barthel	Capacidad del paciente para realizar las actividades de la vida cotidiana	Índice de Barthel. 0 a 100	Discreta	Sin unidades

### Covariables:

Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Instrumento	Tipo de Variable	Codificación / Unidades
<b>Edad</b>	Calculo de tiempo basado en interrogatorio para la historia clínica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente	Historia Clínica	Continua	Años
<b>Sexo</b>	Sexo del	Fenotipo Sexual	Historia Clínica	Categórica	1 Femenino

	paciente basado en interrogatorio para la historia clínica	del paciente		Nominal Dicotómica	2	Masculino
<b>Hipertensión Arterial</b>	Presión sistólica sostenida por encima de 139mm <sub>Hg</sub> o una presión diastólica sostenida mayor de 89mm <sub>Hg</sub> , O si el paciente toma medicamentos anti hipertensivos previo a la HICP	Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0	No Hipertenso 1 Hipertenso
<b>Diabetes mellitus</b>	Glucosa sérica en ayuno >125mg/dL O sí el paciente toma medicamentos hipoglucemiantes previo a la HICP.	Conjunto de trastornos metabólicos, que afectan a diferentes órganos y tejidos, caracterizados por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0	Sin Diabetes 1Con Diabetes
<b>Tabaquismo</b>	Consumo de por lo menos 1 cigarrillo semanal por lo menos 2 semanas de cada mes durante los últimos 6 meses	El hábito de fumar (inhalar y exhalar los humos producidos al quemar el tabaco	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0	No Fumador 1 Fumador
<b>Hipercolesterolemia</b>	Nivel de colesterol total sérico >200mg/dL	Aumento de los niveles séricos de colesterol en la sangre	Historia Clínica	Categórica Nominal Dicotómica	0	Colesterol Normal 1 Colesterol Alto

Covariables modificadoras:

Variable	Definición Operacional	Definición Conceptual	Instrumento	Tipo de Variable	Codificación / Unidades
<b>Depresión</b>	Puntuación en la escala HAD>14	Trastorno psiquiátrico que se caracteriza por estado de infelicidad y abatimiento crónico que repercute en las actividades cotidianas del paciente	Escala HAD.	Catógica Nominal Dicotómica	0 Con Depresión 1 Sin Depresión
<b>Localización de la HICP</b>	Localización neuro anatómica del hematoma intra parenquimatos o cerebral	Presencia de sangre dentro del parénquima cerebral en el estudio de neuroimagen (TAC o IRM)	TAC o IRM	Catógica Nominal Dicotómica	Lobar talámica, lenticulocapsular cerebelosa tallo cerebral intraventricular
<b>Severidad de a HICP</b>	Severidad de la afectación Motora causada por el hematoma	Presencia de déficit motor secundario a	EFM	Catógica	0-35=Muy severo 36-55=Severo

## PROCEDIMIENTOS

### Entorno de la Investigación y Reclutamiento

El estudio se llevara a cabo en la clínica de enfermedad vascular cerebral del INNN. Los pacientes serán captados por el alumno de maestría, del servicio de urgencias del mismo hospital e ingresados al piso de neurología. Aquellos pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de HICP de acuerdo a lo ya establecido por la clínica serán candidatos a participar en el estudio. Se corroborara que el paciente cumpla con los criterios de inclusión del estudio y si es el caso se explicara el protocolo al paciente y sus familiares y una vez obtenido el consentimiento informado se les iniciara la administración del fármaco.

El fármaco será administrado en la forma de tabletas que vendrán empaquetadas en botellas pre-selladas por el laboratorio que las elabora, todas las botellas de medicamento serán iguales y el registro codificado de cuales corresponden a placebo y cuales a fluoxetina estará resguardado por el tutor de este proyecto.

### Evaluaciones

La evaluación inicial de la EFM la realizara un médico rehabilitador del INNN previo al inicio de la primera dosis del fármaco/placebo. El paciente llevara su hospitalización de forma normal hasta que se decida su egreso a domicilio de la forma habitual en la que se hace en el piso de neurología.

De acuerdo al manual de medición del desempeño de la rehabilitación del EVC, del sistema de EVC de Ontario, las actividades realizadas con miras a la rehabilitación de los pacientes con EVC que son llevadas a cabo por el cuidador/familia del paciente pueden ser medidas por medio del porcentaje de tiempo en horas del día que la familia/cuidador dedica a actividades de rehabilitación física con el paciente, en todos los casos esto se realiza a través de una bitácora que llena cada cuidador/familia. Por lo que en el presente estudio se realizara de esta forma y las bitácoras serán revisadas en la visita intermedia (Día 45) y en la visita final del estudio (Día 90).

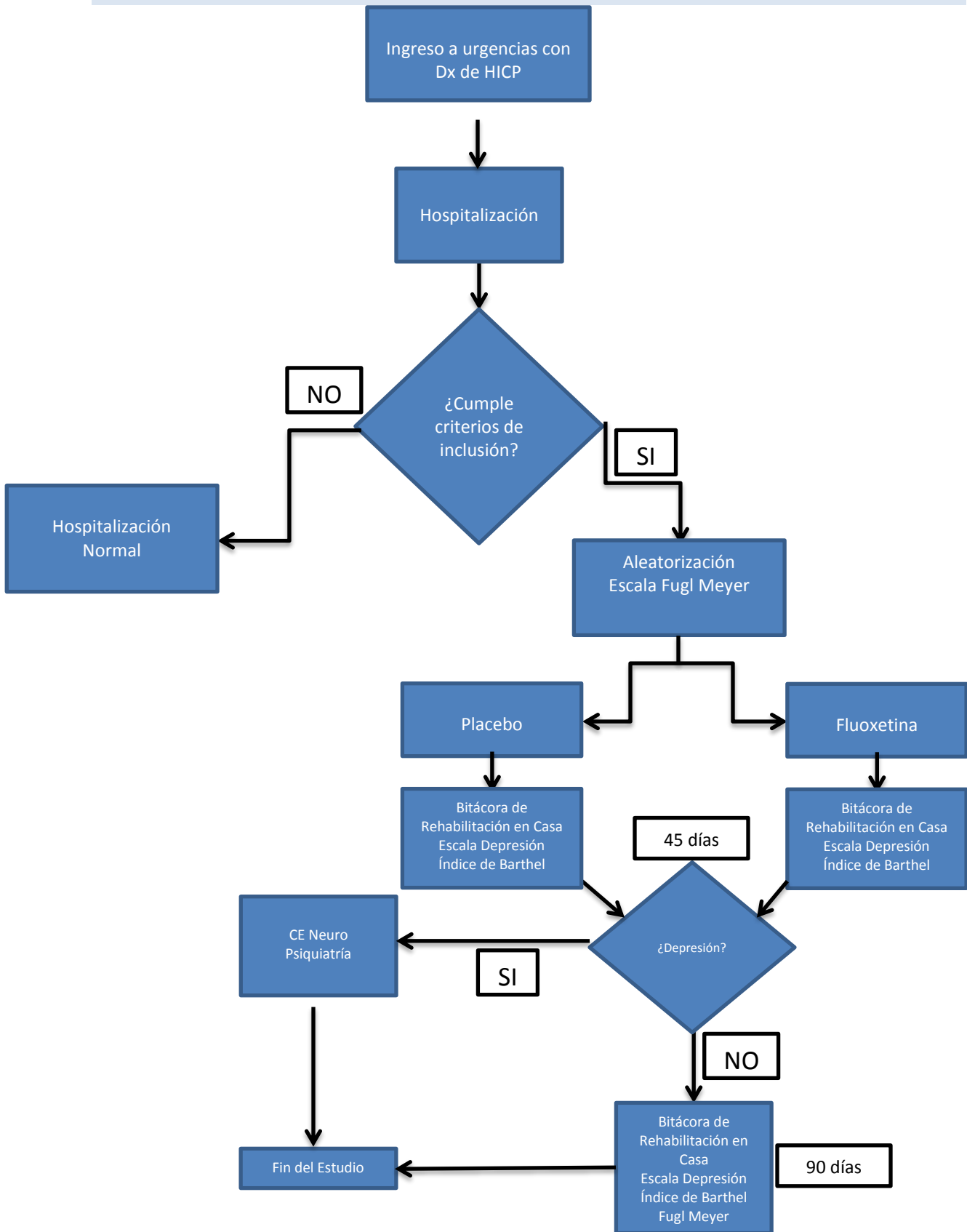
Al egreso, el paciente será citado para una visita intermedia a los 45 días de inicio del fármaco donde se le aplicaran escalas (índice de Barthel y depresión hospitalaria) En caso de presentarse depresión, el paciente se enviara a la consulta de neuropsiquiatría y saldrá del estudio. La visita final tendrá lugar a los 90 días de iniciado el fármaco.

### Personal a Cargo del reclutamiento y evaluaciones

Todas estas evaluaciones serán llevadas a cabo por el alumno de maestría, y/o el tutor del proyecto en adición a un médico rehabilitador quienes en todo momento estarán ciegos al tratamiento que recibió el paciente. Por lo tanto las escalas serán valoradas por 2 observadores ciegos independientes en cada caso. Cada evaluación será registrada por la persona que la realizó en un Formato de Registro de Caso (FRC) diseñada exprofeso para este estudio.

Adicionalmente el alumno de maestría estará a cargo del vaciado de los FRC's en una base de datos electrónica dentro del programa statistical program for social sciences (SPSS).

# Flujograma del Estudio



## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos en este estudio serán llevados a cabo sobre un principio de intención de tratamiento con comparaciones hechas entre los grupos de fluoxetina y placebo por resultados primarios y secundarios. La estratificación se hará según la severidad de la hemorragia al momento del ingreso al hospital.

Se realizará análisis exploratorio de los datos basales con estadística descriptiva para determinar las frecuencias de las variables de estudio, así como medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar para variables continuas y tabulaciones de frecuencias para las categóricas) para todos los sujetos y por grupo de tratamiento. Para establecer el comportamiento normal de cada variable se hará uso de la prueba de Shapiro Wilk.

Las puntuaciones de las escalas al día 90 se compararan entre grupos de tratamiento por medio de análisis bivariado mediante la prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher para variables categóricas y prueba t de *student* para muestras independientes / U de Mann–Whitney para variables continuas, con el fin de identificar aquellas variables que puedan ser incorporadas al análisis de regresión lineal múltiple.

Los pacientes serán clasificados de acuerdo a la escala de Fugl-Meyer como independientes (>85 puntos) no independientes (<85 puntos) y los grupos serán comparados al día 90 por medio de la prueba de  $\chi^2$ .

El análisis primario de eficacia consistirá de la comparación del cambio en la distribución de las puntuaciones en la escala de Fugl-Meyer (puntuación total, puntuación de miembro superior e inferior) a los 90 días.

El mismo abordaje estadístico se utilizara para valorar los cambios en la distribución de las puntuaciones del Índice de Barthel (objetivo secundario). Se calculara el coeficiente de correlación de Spearman entre las puntuaciones de la escala de Fugl-Meyer y el Índice de Barthel.

Para los casos anteriores (objetivo primario y secundario) se realizara análisis estratificado utilizando el procedimiento de Mantel-Haenszel en base a subgrupos por gravedad de la hemorragia.

Los resultados serán expresados mediante razón de riesgo o razón de prevalencia con sus intervalos de confianza al 95%.

En todos los casos se considerará estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ .

Los análisis estadísticos se realizaran con el programa estadístico SPSS versión 17 para Windows.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

En la realización del presente proyecto de investigación se consideraron y se tomaron en cuenta los diferentes principios éticos para la investigación en humanos, los cuales están disponibles en la Declaración Internacional de Helsinki (En su versión revisada por la 59ª Asamblea Médica Mundial de Seúl, Corea de 2008 y por la Asamblea General de la OMS).

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo, capítulo I, artículo 17 (145), el presente estudio queda clasificado como: III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo, y cumple con los supuestos del título segundo, capítulo II, artículo 71 (146), referentes a la investigación farmacológica.

De acuerdo con el Centro de Investigación Clínica General de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU se le considera una investigación con riesgo grado II (Riesgo mayor que mínimo con potencial para beneficio) en una escala de I a IV (147). En base a que la investigación involucra el uso de un fármaco con un perfil de efectos adversos ampliamente conocidos que no exceden el 5% en el caso de efectos adversos simples y el 2% en el caso de efectos adversos de moderados a severos. Con una probabilidad de lesión severa muy baja (p. ej. Anafilaxis).

Tanto el protocolo de investigación como el formato de consentimiento informado han sido revisados y aprobados por el Comité de investigación y por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “MVS” previo a su instrumentación en pacientes. (Apéndice 6 y 7).

### Nota Acerca de la No Inclusión de Pacientes Deprimidos en este Estudio

En el presente estudio no se incluirán pacientes con depresión debido a la limitación ética que supone el administrar placebo en el caso de pacientes que requieren tratamiento para la depresión en la forma de un fármaco antidepresivo de la misma familia que la Fluoxetina, o la misma fluoxetina en la mayoría de los casos. Por esta razón es un criterio de exclusión para ingresar al estudio la presencia de depresión (como lo fue también en el estudio FLAME (107), detectada por medio de la escala de depresión hospitalaria, así como la presencia de afasia que impida al paciente comunicarse adecuadamente y/o responder la escala de depresión hospitalaria. Por lo anterior y basados en los principios de beneficencia y no maleficencia no está éticamente justificado incluir pacientes deprimidos en este estudio.



## CONSIDERACIONES GENERALES

### Cronograma de Actividades

Periodos en meses (x)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Planeación 15%	x	x	x	x	x	x																		
Ejecución 50%							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Análisis 20%																				x	x	x		
Preparación manuscrito 15%																						x	x	x

### Consideraciones Financieras

El financiamiento de este proyecto será obtenido en 100% del fondo de investigación SPS3 (62/04) a nombre del Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora, de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Departamento de Apoyo a la Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS".

Dichos fondos se destinarán a la compra y manufactura del medicamento y del placebo, además de papelería en general para el desarrollo del proyecto.

### Obtención del Fármaco y del Placebo

La manufactura, empaquetamiento y etiquetado aleatorios de los frascos que contengan las tabletas a administrar a los pacientes será responsabilidad de Psicofarma S.A. de C.V. Por medio de un contrato se suministrarán 25 frascos con 90 tabletas de fluoxetina cada uno y otros 25 frascos idénticos con placebo. Además se ordenarán 5 frascos extras de cada compuesto que serán utilizados solo en caso de pacientes que salgan del estudio antes de concluirlo, dichos frascos quedarán a resguardo del laboratorio para poder asignar el mismo tratamiento al paciente que sustituya al abandono sin romper el ciego.

## APÉNDICE 1. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA FLUOXETINA.

La fluoxetina es un fármaco antidepresivo que pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Este fármaco difiere tanto química como farmacológicamente de otros fármacos antidepresivos como los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs) o los antidepresivos tricíclicos.

### Absorción

La fluoxetina, se absorbe eficazmente en el tracto gastrointestinal luego de la administración oral y su biodisponibilidad llega al 72% de la obtenida con la dosis intravenosa. Luego de una dosis oral, la concentración plasmática máxima (C<sub>max</sub>) de fluoxetina y norfluoxetina se alcanza entre las 4 y las 8 horas posteriores a la dosis. Sin embargo, el efecto máximo sobre el sistema nervioso central se observa entre las 8 y las 10 horas después de la dosis. La diferencia temporal entre la C<sub>max</sub> y los efectos máximos podría deberse en parte, al retraso en la formación del metabolito activo. Los valores de C<sub>max</sub> son proporcionales a la dosis pero, dado que la fluoxetina sufre un extensivo metabolismo de primer paso en el hígado, se observan importantes diferencias interindividuales en la C<sub>max</sub>. Durante el tratamiento prolongado, se alcanzan concentraciones plasmáticas constantes entre las 2 y las 4 semanas de terapia (148).

### Distribución

La fluoxetina y la norfluoxetina, tienen un elevado volumen de distribución como resultado de su alto grado de unión a proteínas plasmáticas (> 95%) y su extensiva distribución tisular. Una hora después de administrar fluoxetina a las ratas, la relación entre las concentraciones de fluoxetina y norfluoxetina es similar en la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el hipocampo, el hipotálamo, el tallo cerebral y el cerebelo. En pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo o con depresión mayor sometidos a tratamiento prolongado con fluoxetina, las concentraciones de la droga y su metabolito son significativamente mayores en el cerebro que en plasma (149).

### Metabolismo y Eliminación

La norfluoxetina, principal metabolito de la fluoxetina, tiene una potencia y una selectividad similar a la de la droga madre en cuanto a la inhibición de la recaptación de serotonina. Aproximadamente el 80% de la dosis de fluoxetina se excreta en orina y cerca del 15% se elimina por heces. Alrededor del 11% de la dosis se elimina como droga madre, el 7% como norfluoxetina, el 7% como glucurónido de fluoxetina, el 8% como glucurónido de norfluoxetina y más del 20% como ácido hipúrico. La vida media de eliminación de la fluoxetina varía entre 1 y 4 días, mientras que la de la norfluoxetina se ubica entre los 7 y los 15 días (150).

### Farmacocinética en Poblaciones Particulares

La farmacocinética de la fluoxetina y la norfluoxetina es igual en ancianos que en jóvenes. El deterioro de la función renal no afecta significativamente la farmacocinética de la droga, indican, ya que el proceso que controla la biodisponibilidad de la droga es el metabolismo hepático. En cambio, la farmacocinética de la fluoxetina se ve afectada en caso de disfunción hepática. La vida media de eliminación es significativamente mayor en los pacientes con cirrosis alcohólica que en los individuos con función hepática normal. En personas obesas, la fluoxetina muestra igual farmacocinética que en personas delgadas (151).

### Relación entre Concentración y Respuesta

En pacientes tratados con una dosis diaria de 60 mg de fluoxetina, no se observó relación entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta terapéutica, pero si entre esta respuesta y las concentraciones de norfluoxetina. Estos hallazgos sugieren, que la dosis apropiada de fluoxetina debe ser menor a los 60 mg diarios. No está claro si los efectos adversos habituales, tales como náuseas, se relacionan con las concentraciones plasmáticas de la droga, pero si se sabe, que estos trastornos aumentan a medida que se

incrementa la dosis. Aunque el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de fluoxetina no es necesario en situaciones normales, puede ser utilizado en casos de sobredosificación, uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa o falta de respuesta a las dosis estándar de la droga (152).

### Interacciones Farmacológicas

---

Dada la prolongada vida media de la fluoxetina, las interacciones farmacológicas pueden producirse aún después de varias semanas de interrumpida la terapia con esta droga. La fluoxetina aumenta significativamente la vida media y la concentración plasmática de los antidepresivos tricíclicos. La inhibición del metabolismo mediado por el sistema CYP2D6, lleva a alteraciones en el perfil farmacocinético de las drogas que son sustrato de esta enzima. Por ejemplo, la fluoxetina reduce en más de un 400% la depuración plasmática de la desipramina y otros antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, las concentraciones de fluoxetina no se ven afectadas por la interacción, ya que esta droga es un inhibidor más potente del CYP2D6 que los antidepresivos tricíclicos.

La combinación de un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO) y fluoxetina produce el denominado síndrome serotoninérgico caracterizado por trastornos gastrointestinales, neurológicos, cardiovasculares y psicológicos. Por ello, se recomienda no iniciar el tratamiento con inhibidores de la MAO hasta después de 5 semanas de concluido el tratamiento con fluoxetina. Se ha determinado además que la fluoxetina interacciona con el diazepam, el alprazolam y la carbamazepina. La fluoxetina parece inhibir el metabolismo de drogas antipsicóticas tales como clozapina, haloperidol, pimozida, flufenazina y perfenazina, llevando a la potenciación de los síntomas extrapiramidales. En cambio, la fluoxetina no interfiere con el metabolismo del alcohol (153).

### Efectos Adversos

---

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de fluoxetina (frecuencia mayor al 2%) son: síntomas referidos al sistema nervioso central incluyendo ansiedad, nerviosismo e insomnio, somnolencia y astenia, temblor, mareo ó sudoración; alteraciones gastrointestinales incluyendo anorexia, náuseas ó diarrea. Reacciones menos frecuentes incluyen: cefalea, sequedad de boca, dispepsia y vómito. También se han comunicado reacciones graves (frecuencia menor al 1%) que incluyen: síncope, arritmia cardíaca, anomalías en las pruebas de función hepática, hipo e hipertiroidismo, aumento del tiempo de hemorragia, síndrome cerebral agudo y convulsiones (154).

### Contraindicaciones y Precauciones

---

La fluoxetina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los componentes de su formulación. La retirada de ISRS se debe hacer gradualmente para evitar un síndrome de retirada. En el caso de la fluoxetina el riesgo de que se produzca este síndrome es menor debido a la larga semi-vida del fármaco y de su metabolito activo. La fluoxetina se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia o desórdenes convulsivos. Aunque se han comunicado convulsiones con la fluoxetina sólo en raras ocasiones, pueden ocurrir en caso de sobredosis. Se desconocen los efectos de la fluoxetina sobre la terapia electroconvulsiva, aunque algunos autores han comunicado una prolongación de las convulsiones en los pacientes tratados con el fármaco.

Como ocurre con todos los fármacos antidepresivos, la fluoxetina puede transformar un estado depresivo en una manía o hipomanía en los sujetos predispuestos. Si un paciente desarrolla síntomas maníacos, debe discontinuarse la fluoxetina y administrar un tratamiento adecuado para la manía. La posibilidad de un suicidio es inherente a todo paciente con síndromes depresivos, y puede ocurrir tanto en una depresión primaria como en una depresión asociada a otros desórdenes. Los pacientes con historia de intento de suicidio deben ser vigilados estrechamente al iniciarse un tratamiento con fluoxetina. Además, la fluoxetina se debe administrar en las menores dosis posibles con objeto de minimizar el riesgo de sobredosis. En los pacientes con cirrosis, la semi-vida de eliminación de la fluoxetina y de la norfluoxetina están prolongadas

de forma significativa y, por lo tanto se debe administrar con precaución, reduciendo la dosis o aumentando el intervalo entre dosis.

La fluoxetina puede ocasionar el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). Los ancianos y los pacientes tratados con diuréticos son más propensos a desarrollar este síndrome. La fluoxetina debe ser administrada con precaución en los pacientes con diabetes mellitus que pueden ver afectado el control de su enfermedad y necesitar ajustes en su medicación hipoglucémica. La fluoxetina ocasiona una pérdida de peso y se debe administrar con precaución en los pacientes con anorexia nerviosa (155).

## APÉNDICE 2. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fluoxetina en la Recuperación  
Motora de Hemorragia Intracerebral

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Iniciales \_ \_ \_



### INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ"

Título del protocolo:

#### **Fluoxetina como tratamiento adyuvante para la recuperación motora de pacientes con hemorragia intracerebral primaria. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.**



Investigadores: Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora, Dr. Juan Manuel Marquez Romero.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La Enfermedad Vascul ar Cerebral (EVC) es la primera causa de discapacidad en el mundo y conlleva la pérdida de la productividad y los costos asociados a la rehabilitación de los pacientes que la sufren. Los pacientes que sufren Hemorragia Intracerebral Primaria (HICP) tienen una mayor discapacidad física a su ingreso comparados con aquellos pacientes con infarto cerebral. Se ha comprobado por medio de ensayo clínico el efecto beneficio de la fluoxetina sobre la recuperación motora en pacientes con infarto cerebral, consideramos un paso natural en la investigación de las terapias encaminadas a la recuperación motora en pacientes con EVC el utilizar este fármaco en la subpoblación de pacientes con HICP.

#### **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo:

- Comparar la magnitud de la recuperación motora en pacientes con HICP dentro de un programa de rehabilitación física que reciban fluoxetina por 90 días con la de aquellos que no reciban el medicamento.
- El resultado que se espera al cumplir este objetivo es demostrar que el uso de la fluoxetina mejora las capacidades físicas de las personas que la toman después de una HICP, mejorando su calidad de vida.

#### **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que los pacientes que sufren una HICP sufren mayor discapacidad que los pacientes con infarto cerebral, también; que los pacientes con infarto cerebral que tomaron fluoxetina mejoraron más sus capacidades físicas posteriores al evento que aquellos que no tomaron el medicamento. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes y usted mismo puedan beneficiarse del conocimiento obtenido al comprobar que el medicamento es efectivo también en pacientes con HICP.

#### **4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos serán registrados, así como las características de la hemorragia que ha sufrido. El déficit motor será medido por un médico rehabilitador a través de una escala que no implica ninguna molestia para usted y se le asignará de forma aleatoria (al azar) a tomar una tableta que puede o no contener la sustancia fluoxetina. Dicha tableta le será entregada de forma gratuita y deberá consumirla de acuerdo a las indicaciones que le darán los investigadores del estudio. La duración de esta investigación será de 90 días, lo que significa que usted deberá tomar la tableta asignada durante todo este tiempo y será evaluado nuevamente el último día del estudio.

#### **5. PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS**

Actualmente no existen terapias alternativas validadas medicamente para aumentar la recuperación motora post HICP. Usted recibirá rehabilitación física la cual es la terapia estándar a nivel mundial para la recuperación motora post HICP independientemente de su participación en este estudio.

#### **6. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Las reacciones adversas más comúnmente observadas con el uso de fluoxetina (frecuencia 2%) son: ansiedad, nerviosismo e insomnio, somnolencia y astenia, temblor, mareo ó sudoración; alteraciones gastrointestinales incluyendo falta de apetito, náusea ó diarrea. Reacciones menos frecuentes incluyen: cefalea, sequedad de boca, agruras y vómito. También se han comunicado reacciones graves (frecuencia menor al 1%) que incluyen: desmayo, arritmia cardíaca, anomalías en las pruebas de función del hígado, hipo e hipertiroidismo, EVC y convulsiones.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS".

Página 1/2

**7. ACLARACIONES**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, más allá de lo que represente su atención normal en este hospital.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS" en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio. Dichas instancias pueden ser contactadas al teléfono 5556063822 extensión 5027.
- **Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.**

**8. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré un original firmado y fechado de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_ **Nombre y firma del participante o del padre o tutor** \_\_\_\_\_ **Fecha**

\_\_\_\_\_ **Testigo 1 (Nombre, Dirección y Parentesco)** \_\_\_\_\_ **Fecha**

\_\_\_\_\_ **Testigo 2 (Nombre, Dirección y Parentesco)** \_\_\_\_\_ **Fecha**

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a) \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_ **Nombre y firma del investigador** \_\_\_\_\_ **Fecha**

## Apéndice 3. Escala de Fugl-Meyer

Fluoxetina en la Recuperación  
Motora de Hemorragia Intracerebral

### FORMA D. ESCALA DE FUGL-MEYER

Iniciales \_ \_ \_

Fecha: \_ / \_ / \_

Razón para llenar la Forma:

Basal  Visita 45 días  
 Terminación Temprana del Estudio

Visita 90 días

#### Extremidad Superior A. Hombro/Codo/Ante Brazo

1. Actividad Refleja a) Biceps / Triceps	<input type="checkbox"/>	Máximo 2. 0 sin actividad refleja 2 con actividad refleja
2. Sinergia Flexora Hombro Codo Antebrazo	a) Retracción b) Elevación c) Abducción d) Rotación Externa e) Flexión f) Supinación	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Sinergia Extensora Hombro Codo Antebrazo	a) Aducción b) Rotación interna c) Extensión d) Pronación	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Movimientos con o sin sinergia Hombro Codo Mano	a) Flexión 0°-90° b) Flexión 90°-180° c) Abducción 0°-90° (con extensión del codo y pronación del antebrazo) d) Pronación e) Supinación f) Movimiento a la región Lumbar	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Reflejos Biceps/Triceps/Palma	<input type="checkbox"/>	Máximo 2. 0. Dos o tres reflejos hiperactivos [++++] 1. Un reflejo hiperactivo o dos exaltados [+++] 2. No más de un reflejo exaltado [+++]

Total - Hombro/Codo/Ante Brazo

**B. Muñeca**

6. Estabilidad de la Muñeca		
a) Dorsiflexión con codo en 90°, Hombro en 0° y pronación con resistencia. (asistir si es necesario)	<input type="checkbox"/>	Máximo 10. a) y c) 0. El paciente no puede dorsiflexionar la muñeca. 1. El paciente dorsiflexiona pero no soporta resistencia.
b) Máxima flexión/extensión de la muñeca, codo 90°. Hombro 0°, flexión de los dedos y pronación. (asistir si es necesario)	<input type="checkbox"/>	2. El paciente dorsiflexiona en contra de resistencia. b), d) y e) 0. No ocurren movimientos volitivos. 1. El paciente no puede mover la muñeca en todo el rango de movimiento pasivo. 2. Lo realiza sin falla.
c) Dorsiflexión con codo en 0°, Hombro 30° y pronación con resistencia	<input type="checkbox"/>	
d) Máxima flexión/extensión de la muñeca, Con codo en 0°, Hombro 30° y pronación	<input type="checkbox"/>	
e) Circunducción de la muñeca	<input type="checkbox"/>	

Total – Muñeca

**C. Mano**

7. Agarre		
a) Flexión dedos	<input type="checkbox"/>	Máximo 14.
b) Extensión dedos	<input type="checkbox"/>	a) 0. No lo puede realizar 1. Lo realiza parcialmente 2. Realizado sin falla
c) Agarre 1: Extensión de articulaciones Metacarpo falángicas con flexión de las Inter falángicas. (contra resistencia)	<input type="checkbox"/>	b) 0. No hay flexión. 1. Alguna flexión. 2. Flexión completa
d) Agarre 2: Sostener una hoja entre el pulgar en aducción y el 2do dedo	<input type="checkbox"/>	c) 0. La posición no puede llevarse a cabo. 1. Agarre débil 2. Agarre en contra de resistencia
e) Agarre 3: Sostener un lápiz entre el pulgar y el 2do dedo en oposición.	<input type="checkbox"/>	d), e), f) y g) 0. No realiza la función. 1. Mantiene el papel/lápiz/objeto/pelota de tenis en posición pero no al aplicarle un jalón. 2. Mantiene el papel/lápiz/objeto/pelota a pesar de aplicarle un jalón.
f) Agarre 4: Sostener un objeto cilíndrico Entre las superficies volares del 1er y 2do dedos. Uno en contra del otro.	<input type="checkbox"/>	
g) Agarre 5: Sostener una pelota de tenis	<input type="checkbox"/>	

Total – Mano

8. Coordinación y Velocidad.		
a) Temblor	<input type="checkbox"/>	Máximo 6.
b) Dismetría	<input type="checkbox"/>	a) 0. Temblor Marcado. 1. Leve. 2. Sin temblor.
c) Velocidad (dedo nariz 5 veces)	<input type="checkbox"/>	b) 0. Dismetría marcada. 1. Leve. 2. Sin dismetría. c) 0. Seis segundos más lento que el contralateral 1. Dos a cinco segundos más lento 2. Menos de dos segundos de diferencia

Puntaje Total Motor de la Extremidad Superior



**Extremidad Inferior**

9. Actividad Refleja Aquileo / Patelar	<input type="checkbox"/>	Máximo 2. 0 sin actividad refleja 2 con actividad refleja
10. Sinergia Flexora Cadera Rodilla Pie -Dorsiflexión	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 6. 0 No lo puede realizar 1 Lo realiza parcialmente 2 Realizado sin falla
11. Sinergia Extensora Cadera -Extensión -Aducción Rodilla Pie -Flexión Plantar	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 8. 0 No lo puede realizar 1 Lo realiza parcialmente 2 Realizado sin falla
12. Movimientos con o sin sinergia a) Flexionar la rodilla más de 90° (sentado) b) Dorsi flexión plantar (sentado) c) Flexionar la rodilla por lo menos 90° (parado) d) Dorsi flexión plantar (parado)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 8. a) 0 No lo puede realizar 1 Lo realiza parcialmente 2 Realizado sin falla b) y d) 0. No puede. 1. Falla en la flexión activa. 2. Dorsi flexión normal c) 0. No puede flexionar a menos que flexione la cadera 1. Flexiona la cadera en algún punto del movimiento 2. Lo realiza sin falla
13. Reflejos -Aquiles/Patelar/Aductor	<input type="checkbox"/>	Máximo 2. 0. Dos o tres reflejos hiperactivos (++++) 1. Un reflejo hiperactivo o dos exaltados (+++) 2. No más de un reflejo exaltado (+++)
14. Coordinación y Velocidad. a) Temblor b) Dismetría c) Velocidad [ talón a la rodilla contralateral 5 veces]	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Máximo 6. a) 0. Temblor Marcado. 1. Leve. 2. Sin temblor. b) 0. Dismetría marcada. 1. Leve. 2. Sin disimetría. c) 0. Seis segundos más lento que el contralateral 1. Dos a cinco segundos más lento 2. Menos de dos segundos de diferencia

**Puntaje Total Motor de la Extremidad Inferior**

**Puntaje Total Motor**

Médico que administró la escala



## Apéndice 5. Escala de Depresión Hospitalaria

Fluoxetina en la Recuperación  
Motora de Hemorragia Intracerebral

### FORMA A. ESCALA DE DEPRESION HOSPITALARIA

Iniciales \_ \_ \_

Fecha: \_ / \_ / \_  
          di    mes    año

Razón para llenar la Forma:

- Basal  
 Terminación Temprana del Estudio  
 Auto aplicado

Visita 45 días

Visita 90 días

Forma de Llenado:

- Entrevista

Instrucciones: A continuación leerá unas frases que pueden describir cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. Lea cada frase y marque con una cruz la respuesta que coincida mejor con como se ha sentido en la última semana. No hay repuestas buenas ni malas. No es necesario que piense mucho tiempo en cada repuesta.

1. Me siento tenso/a o nervioso/a:
  - Casi todo el día
  - Gran parte del día
  - De vez en cuando
  - Nunca
  
2. Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:
  - Igual que antes
  - No tanto como antes
  - Solamente un poco
  - Ya no disfruto con nada
  
3. Siento una especie de temor como si algo malo fuera suceder:
  - Si y muy intenso
  - Sí, pero no muy intenso
  - Sí, pero no me preocupa
  - No siento nada de eso
  
4. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso e las cosas:
  - Igual que siempre
  - Actualmente algo menos
  - Actualmente mucho menos
  - Actualmente en absoluto
  
5. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
  - Casi todo el día
  - Gran parte del día
  - De vez en cuando
  - Nunca
  
6. Me siento alegre:
  - Gran parte del día
  - En algunas ocasiones
  - Muy pocas veces
  - Nunca
  
7. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajadamente:
  - Siempre
  - A veces
  - A menudo
  - Gran parte del día

8. Me siento lento/a y torpe:
- Nunca
  - A veces
  - A menudo
  - Gran parte del día
9. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos en el estomago":
- Nunca
  - Solo a algunas ocasiones
  - A menudo
  - Muy a menudo
10. He perdido el interés por mi aspecto personal:
- Me cuido como siempre lo he hecho
  - Es posible que no me cuido como debiera
  - No me cuido como debiera de hacerlo
  - Completamente
11. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
- Realmente mucho
  - Bastante
  - No mucho
  - En absoluto
12. Tengo ilusión por las cosas:
- Como siempre
  - Algo menos que antes
  - Mucho menos que antes
  - En absoluto
13. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
- Muy a menudo
  - Con cierta frecuencia
  - Raramente
  - Nunca
14. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o un buen programa de radio de televisión:
- A menudo
  - Algunas veces
  - Pocas veces
  - Casi nunca

Médico que administró la escala:

**APÉNDICE 6. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**



**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**  
**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

"2011, Año del Turismo en México"



**SALUD**

México, D. F. a 19 de Octubre del 2011  
**OFICIO N° DIC/547/11**

**DR. ANGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**P R E S E N T E**

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 83/11 intitulado: "FLUOXETINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA LA RECUPERACIÓN MOTORA DE PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PRIMARIA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CONTRA PLACEBOS", ha sido **APROBADO** por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Bioética.

**ATENTAMENTE**

**DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ**  
**DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN**

✓

C.c.p. Expediente:

**APÉNDICE 7. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE BIOÉTICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**

 **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**  
**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

 **COMITÉ DE BIOÉTICA**

*"2011, Año del Turismo en México"*

 **SALUD**

**Comité de Bioética**

Dr. Triana Corona  
Presidente En Oficio

Dr. Antonio Torres Ruiz  
Presidente

Dra. Ma. Elisa Alonso Vilatela  
Vicepresidenta

M. en C. Adriana Ochoa  
Secretaria

**Vocales:**

**Titular**  
Dr. Francisco Zamora Parra  
Suplente  
Dr. Juan Manuel Calleja Castro

**Titular**  
Dr. Ricardo Collin Plata  
Suplente  
Dra. Helga Helene Jung Cook

**Titular**  
Dr. Camilo Piza Castañeda  
Suplente  
Lic. Alejandro Sánchez Guzmán

**Titular**  
Dra. Victoria Espinosa García de  
Laguarda  
Dr. Tino Zúñiga Santamaría

**Titular**  
M. en C. Rocío Valdez Llave de  
Laguarda  
Suplente  
Edu. Patricia Zamora Ruiz

**Titular**  
Dr. Daniel San Juan Ortiz  
Suplente  
Dra. Elena Trujillo de los Ríos

**Titular**  
Lic. Claudia García Peltre de  
Laguarda  
Suplente  
Lic. T.S. Georgina Viskens Gausman

**Consejo Consultivo:**

Dr. Asunción Álvarez del Río  
Dr. Horacio Garza Romero  
Dr. José Antonio Salazar Barrios

México, D.F., 22 de Noviembre de 2011.

**OFICIO N° CB/304/11**  
**ASUNTO: PROTOCOLO 83/11.**

**DR. ANGEL ANTONIO ARAUZ GÓNGORA**  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL**  
**INN y MVS.**  
**PRESENTE.**

**Estimado Dr. Arauz Góngora:**

Se recibió oficio N° DIC/547/11 de fecha 19 del pasado mes de octubre del presente y recibido el 17 del presente mes y año, firmado por la Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz Directora de Investigación en el cual nos comunica que el estudio No. 83/11 Titulado: "FLUOXETINA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA LA RECUPERACIÓN MOTORA DE PACIENTES CON HEMORRAGIA INTRACEREBRAL PRIMARIA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CONTRA PLACEBO"; bajo su responsabilidad ha sido aprobado por el Comité Científico y se solicita el análisis y en su caso aprobación de este Comité.

Le hacemos saber que consideramos que tanto el Valor Social como la Validez Científica, el Riesgo Beneficio de la carta informativa, así como el documento para la firma de aceptación del Consentimiento Informado reúne los requisitos mínimos indispensables para su aceptación. La única observación que tenemos es que en las consideraciones éticas es conveniente señalar que la última versión de la declaración de Helsinki es la de Seúl, Corea del año 2008, además mencionar que de tener algún comentario o duda con respecto a la información recibida pueden dirigirse a este Comité a la extensión 5027.

**CORDIALMENTE**

  
**DR. ANTONIO TORRES RUIZ**  
**PRESIDENTE**

  
**DRA. MA. ELISA ALONSO VILATELA**  
**VICEPRESIDENTA**

  
**M. en C. ADRIANA OCHOA MORALES**  
**SECRETARIA**

c.p. Dra. Ma. Lucinda Aguirre Cruz.- Directora de Investigación.  
c.p. Archivo ATR/méx  
Insurgentes Sur #3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 5606-3822 ext.5027  
[www.innn.edu.mx](http://www.innn.edu.mx)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet*. 2009;373(9675):1632-44. Epub 2009/05/12.
2. Burns JD, Manno EM. Primary intracerebral hemorrhage: update on epidemiology, pathophysiology, and treatment strategies. *Comprehensive therapy*. 2008;34(3-4):183-95. Epub 2009/01/14.
3. Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES, Jr., et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(9):2108-29. Epub 2010/07/24.
4. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220. Epub 2011/12/20.
5. Hilbig A, Britto A, Coutinho LM. [Cerebrovascular disorders: analysis of 190 autopsy cases]. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 1988;46(3):272-7. Epub 1988/09/01. Accidente vascular cerebral: Análise de 190 casos autopsiados.
6. Del Brutto OH, Mosquera A, Sanchez X, Santos J, Noboa CA. Stroke subtypes among Hispanics living in Guayaquil, Ecuador. Results from the Luis Vernaza Hospital Stroke Registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(12):1833-6. Epub 1993/12/01.
7. Barinagarrementeria F R-SJ AA, Amaya L, Cantú C. A Hospital Stroke Register in Mexico City: analysis of 2,045 patients. *Neurology*. 1999;52 Suppl2(52):442.
8. Domínguez Álvarez J NAA, Brañas Valdés R, Pérez Corrales AJ. Mortalidad por enfermedades cerebrovasculares en mayores de 15 años. *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 1999(15):253-8.
9. Saposnik G, Caplan LR, Gonzalez LA, Baird A, Dashe J, Luraschi A, et al. Differences in stroke subtypes among natives and caucasians in Boston and Buenos Aires. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(10):2385-9. Epub 2000/10/07.
10. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet*. 2005;365(9478):2206-15. Epub 2005/06/28.
11. Rotta-Escalante R LM MC, Curatolo L. Accidente cerebrovascular en la policlínica bancaria: registro de 1.699 eventos consecutivos. *Revista Neurológica Argentina*. 2003(28):91-5.
12. Ruiz-Sandoval JL, Ortega-Alvarez L, Garcia-Navarro V, Romero-Vargas S, Gonzalez-Cornejo S. [Intracerebral haemorrhage in a referral hospital in the central-western region of Mexico]. *Revista de neurologia*. 2005;40(11):656-60. Epub 2005/06/11. Hemorragia intracerebral en un hospital de referencia de la region centro-occidente de Mexico.
13. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *The New England journal of medicine*. 2001;344(19):1450-60. Epub 2001/05/11.
14. Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology*. 2005;65(4):518-22. Epub 2005/08/24.
15. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(2):394-9. Epub 2008/11/29.
16. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):426-31. Epub 2004/02/06.
17. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. 1993;78(2):188-91. Epub 1993/02/01.
18. Qureshi AI, Suri MF, Nasar A, Kirmani JF, Ezzeddine MA, Divani AA, et al. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(7):2180-4. Epub 2007/05/26.
19. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet neurology*. 2003;2(1):43-53. Epub 2003/07/10.
20. Jiang B, Wang WZ, Chen H, Hong Z, Yang QD, Wu SP, et al. Incidence and trends of stroke and its subtypes in China: results from three large cities. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):63-8. Epub 2005/11/25.
21. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(10):2349-54. Epub 2003/09/06.
22. Morgenstern LB, Spears WD. A triethnic comparison of intracerebral hemorrhage mortality in Texas. *Annals of neurology*. 1997;42(6):919-23. Epub 1997/12/24.
23. Inagawa T, Ohbayashi N, Takechi A, Shibukawa M, Yahara K. Primary intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan: incidence rates and outcome in relation to the site of hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;53(6):1283-97; discussion 97-8. Epub 2003/11/25.

24. Flaherty ML, Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Khoury J, Sauerbeck L, et al. Racial variations in location and risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(5):934-7. Epub 2005/03/26.
25. Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JM, Uchino K, Garcia N, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic Whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *American journal of epidemiology*. 2004;160(4):376-83. Epub 2004/08/03.
26. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Eden SV, et al. Differences in intracerebral hemorrhage between Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Neurology*. 2006;66(1):30-4. Epub 2006/01/13.
27. Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(5):1197-201. Epub 2002/05/04.
28. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *The New England journal of medicine*. 1992;326(11):733-6. Epub 1992/03/12.
29. Woo D, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Khoury J, Schneider A, et al. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(7):1703-8. Epub 2004/05/25.
30. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. Melbourne Risk Factor Study Group. *Hypertension*. 1998;31(6):1223-9. Epub 1998/06/11.
31. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(8):2060-5. Epub 2003/07/05.
32. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT, Jr., Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology*. 2004;63(10):1868-75. Epub 2004/11/24.
33. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(5):1190-5. Epub 2002/05/04.
34. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2006;355(6):549-59. Epub 2006/08/11.
35. Woo D, Kissela BM, Khoury JC, Sauerbeck LR, Haverbusch MA, Szaflarski JP, et al. Hypercholesterolemia, HMG-CoA reductase inhibitors, and risk of intracerebral hemorrhage: a case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(6):1360-4. Epub 2004/04/17.
36. Leker RR, Khoury ST, Rafaeli G, Shwartz R, Eichel R, Tanne D. Prior use of statins improves outcome in patients with intracerebral hemorrhage: prospective data from the National Acute Stroke Israeli Surveys (NASIS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2009;40(7):2581-4. Epub 2009/05/02.
37. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1998;29(6):1160-6. Epub 1998/06/17.
38. Thrift AG, Donnan GA, McNeil JJ. Heavy drinking, but not moderate or intermediate drinking, increases the risk of intracerebral hemorrhage. *Epidemiology*. 1999;10(3):307-12. Epub 1999/05/07.
39. Feldmann E, Broderick JP, Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Brott T, et al. Major risk factors for intracerebral hemorrhage in the young are modifiable. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36(9):1881-5. Epub 2005/08/06.
40. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(12):2792-5. Epub 2003/11/15.
41. Ruiz-Sandoval JL, Romero-Vargas S, Chiquete E, Padilla-Martinez JJ, Villarreal-Careaga J, Cantu C, et al. Hypertensive intracerebral hemorrhage in young people: previously unnoticed age-related clinical differences. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(12):2946-50. Epub 2006/11/11.
42. Leira R, Davalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. *Neurology*. 2004;63(3):461-7. Epub 2004/08/12.
43. Garibi J, Bilbao G, Pomposo I, Hostalot C. Prognostic factors in a series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *British journal of neurosurgery*. 2002;16(4):355-61. Epub 2002/10/23.
44. Togha M, Bakhtavar K. Factors associated with in-hospital mortality following intracerebral hemorrhage: a three-year study in Tehran, Iran. *BMC neurology*. 2004;4:9. Epub 2004/06/15.
45. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(7):1717-22. Epub 2003/06/14.
46. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(11):1534-8. Epub 2005/10/18.
47. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Saveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(3):531-6. Epub 2002/09/26.



48. Castellanos M, Leira R, Tejada J, Gil-Peralta A, Davalos A, Castillo J. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(5):691-5. Epub 2005/04/19.
49. Dennis MS. Outcome after brain haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16 Suppl 1:9-13. Epub 2003/04/17.
50. McGuire AJ, Raikou M, Whittle I, Christensen MC. Long-term mortality, morbidity and hospital care following intracerebral hemorrhage: an 11-year cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(2-3):221-8. Epub 2006/12/05.
51. Weimar C, Weber C, Wagner M, Busse O, Haberl RL, Lauterbach KW, et al. Management patterns and health care use after intracerebral hemorrhage. a cost-of-illness study from a societal perspective in Germany. *Cerebrovasc Dis*. 2003;15(1-2):29-36. Epub 2002/12/25.
52. Saloheimo P, Lapp TM, Juvela S, Hillbom M. The impact of functional status at three months on long-term survival after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(2):487-91. Epub 2005/12/24.
53. Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2004;15(1):263-306. Epub 2004/03/20.
54. Yourganov G, Schmah T, Small SL, Rasmussen PM, Strother SC. Functional connectivity metrics during stroke recovery. *Archives italiennes de biologie*. 2010;148(3):259-70. Epub 2010/12/24.
55. Ryu JS, Lee JW, Lee SI, Chun MH. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients. *Topics in stroke rehabilitation*. 2010;17(5):380-8. Epub 2010/12/07.
56. Gracies JM, Bayle N, Vinti M, Alkandari S, Vu P, Loche CM, et al. Five-step clinical assessment in spastic paresis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2010;46(3):411-21. Epub 2010/10/12.
57. Association AH. *Stroke Facts*. Dallas Tex, AIIA. 1998.
58. Dombovy ML, Basford JR, Whisnant JP, Bergstralh EJ. Disability and use of rehabilitation services following stroke in Rochester, Minnesota, 1975-1979. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1987;18(5):830-6. Epub 1987/09/01.
59. Rose VL. NIH issues consensus statement on the rehabilitation of persons with traumatic brain injury. *American family physician*. 1999;59(4):1051-3. Epub 1999/03/09.
60. Rossini PM, Caltagirone C, Castriota-Scanderbeg A, Cicinelli P, Del Gratta C, Demartin M, et al. Hand motor cortical area reorganization in stroke: a study with fMRI, MEG and TCS maps. *Neuroreport*. 1998;9(9):2141-6. Epub 1998/07/23.
61. Kristeva-Feige R, Rossi S, Feige B, Mergner T, Lucking CH, Rossini PM. The bereitschaftspotential paradigm in investigating voluntary movement organization in humans using magnetoencephalography (MEG). *Brain research Brain research protocols*. 1997;1(1):13-22. Epub 1997/02/01.
62. Kristeva-Feige R, Walter H, Lutkenhoner B, Hampson S, Ross B, Knorr U, et al. A neuromagnetic study of the functional organization of the sensorimotor cortex. *The European journal of neuroscience*. 1994;6(4):632-9. Epub 1994/04/01.
63. Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural brain research*. 1996;78(1):57-65. Epub 1996/06/01.
64. Mandic M, Rancic N. The recovery of motor function in post stroke patients. *Medicinski arhiv*. 2011;65(2):106-8. Epub 2011/05/19.
65. Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience*. 1983;10(3):639-65. Epub 1983/11/01.
66. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cynader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *The Journal of comparative neurology*. 1984;224(4):591-605. Epub 1984/04/20.
67. Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain : a journal of neurology*. 1991;114 ( Pt 1B):615-27. Epub 1991/02/01.
68. Hernandez TD, Jones GH, Schallert T. Co-administration of Ro 15-1788 prevents diazepam-induced retardation of recovery of function. *Brain research*. 1989;487(1):89-95. Epub 1989/05/15.
69. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of neurology*. 1996;40(3):367-78. Epub 1996/09/01.
70. Goldstein LB. Effects of amphetamines and small related molecules on recovery after stroke in animals and man. *Neuropharmacology*. 2000;39(5):852-9. Epub 2000/03/04.
71. Kirkwood A, Dudek SM, Gold JT, Aizenman CD, Bear MF. Common forms of synaptic plasticity in the hippocampus and neocortex in vitro. *Science*. 1993;260(5113):1518-21. Epub 1993/06/04.
72. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current opinion in neurobiology*. 1994;4(3):389-99. Epub 1994/06/01.
73. Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *Journal of neurophysiology*. 1994;71(6):2543-7. Epub 1994/06/01.

74. Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of neurophysiology*. 1996;75(5):1765-78. Epub 1996/05/01.
75. Myers WA, Churchill JD, Muja N, Garraghty PE. Role of NMDA receptors in adult primate cortical somatosensory plasticity. *The Journal of comparative neurology*. 2000;418(4):373-82. Epub 2000/03/14.
76. Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*. 1997;104(11-12):1207-14. Epub 1997/01/01.
77. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;49(5):1292-8. Epub 1997/12/31.
78. Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Bernardi G. Activation of M1-like muscarinic receptors is required for the induction of corticostriatal LTP. *Neuropharmacology*. 1999;38(2):323-6. Epub 1999/04/28.
79. Welker E, Soriano E, Dorfl J, Van der Loos H. Plasticity in the barrel cortex of the adult mouse: transient increase of GAD-immunoreactivity following sensory stimulation. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 1989;78(3):659-64. Epub 1989/01/01.
80. Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, Stephens JA. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy. *Brain : a journal of neurology*. 1993;116 ( Pt 5):1223-47. Epub 1993/10/01.
81. Zhang L, Butler AJ, Sun CK, Sahgal V, Wittenberg GF, Yue GH. Fractal dimension assessment of brain white matter structural complexity post stroke in relation to upper-extremity motor function. *Brain research*. 2008;1228:229-40. Epub 2008/07/02.
82. Schiemanck SK, Kwakkel G, Post MW, Kappelle LJ, Prevo AJ. Impact of internal capsule lesions on outcome of motor hand function at one year post-stroke. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2008;40(2):96-101. Epub 2008/05/30.
83. Maegaki Y, Yamamoto T, Takeshita K. Plasticity of central motor and sensory pathways in a case of unilateral extensive cortical dysplasia: investigation of magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, and short-latency somatosensory evoked potentials. *Neurology*. 1995;45(12):2255-61. Epub 1995/12/01.
84. Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Archives of neurology*. 1998;55(8):1081-8. Epub 1998/08/26.
85. Brodal A. Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke. *Brain : a journal of neurology*. 1973;96(4):675-94. Epub 1973/12/01.
86. Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, Friston KJ, Frackowiak RS. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Annals of neurology*. 1993;33(2):181-9. Epub 1993/02/01.
87. Jones RD, Donaldson IM, Parkin PJ. Impairment and recovery of ipsilateral sensory-motor function following unilateral cerebral infarction. *Brain : a journal of neurology*. 1989;112 ( Pt 1):113-32. Epub 1989/02/01.
88. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *Journal of neurophysiology*. 1998;79(2):1117-23. Epub 1998/04/18.
89. Taub E. Harnessing brain plasticity through behavioral techniques to produce new treatments in neurorehabilitation. *The American psychologist*. 2004;59(8):692-704. Epub 2004/11/24.
90. Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, 3rd, Fleming WC, Nepomuceno CS, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1993;74(4):347-54. Epub 1993/04/01.
91. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience letters*. 1998;250(1):5-8. Epub 1998/08/08.
92. Tallelli P, Werring DJ. Pharmacological augmentation of motor recovery after stroke: antidepressants for non-depressed patients? *Journal of neurology*. 2009;256(7):1159-60. Epub 2009/03/10.
93. Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Current opinion in neurology*. 2008;21(6):639-43. Epub 2008/11/08.
94. Goldstein LB. Pharmacology of recovery after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1990;21(11 Suppl):III139-42. Epub 1990/11/01.
95. Sonde L, Lokk J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke - a blinded randomized study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2007;115(1):55-9. Epub 2006/12/13.
96. Windle V, Corbett D. Fluoxetine and recovery of motor function after focal ischemia in rats. *Brain research*. 2005;1044(1):25-32. Epub 2005/05/03.
97. Lim CM, Kim SW, Park JY, Kim C, Yoon SH, Lee JK. Fluoxetine affords robust neuroprotection in the postischemic brain via its anti-inflammatory effect. *Journal of neuroscience research*. 2009;87(4):1037-45. Epub 2008/10/16.
98. Li WL, Cai HH, Wang B, Chen L, Zhou QG, Luo CX, et al. Chronic fluoxetine treatment improves ischemia-induced spatial cognitive deficits through increasing hippocampal neurogenesis after stroke. *Journal of neuroscience research*. 2009;87(1):112-22. Epub 2008/08/20.
99. Treig T, Werner C, Sachse M, Hesse S. No benefit from D-amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomized, placebo-controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2003;17(6):590-9. Epub 2003/09/16.

100. Platz T, Kim IH, Engel U, Pinkowski C, Eickhof C, Kutzner M. Amphetamine fails to facilitate motor performance and to enhance motor recovery among stroke patients with mild arm paresis: interim analysis and termination of a double blind, randomised, placebo-controlled trial. *Restorative neurology and neuroscience*. 2005;23(5-6):271-80. Epub 2006/02/16.
101. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, McIlroy WE, Staines WR, Graham SJ, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(1):179-85. Epub 2005/12/03.
102. Walker-Batson D, Smith P, Curtis S, Unwin H, Greenlee R. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1995;26(12):2254-9. Epub 1995/12/01.
103. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, Albucher JF, Leger A, Manelfe C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Annals of neurology*. 2001;50(6):718-29. Epub 2002/01/05.
104. Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2008;22(3):311-4. Epub 2008/01/26.
105. Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *Journal of neurology*. 2009;256(7):1152-8. Epub 2009/03/24.
106. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(7):1211-4. Epub 1996/07/01.
107. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology*. 2011;10(2):123-30. Epub 2011/01/11.
108. Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, Rascol O, Chollet F, Simonetta-Moreau M. Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *NeuroImage*. 2005;27(2):314-22. Epub 2005/07/16.
109. Majeed F, Kamal AK. Can selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) improve motor recovery after stroke? What is the role of neuroplasticity? *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2011;61(11):1147-8. Epub 2011/12/01.
110. Apparsundaram S, Stockdale DJ, Henningsen RA, Milla ME, Martin RS. Antidepressants targeting the serotonin reuptake transporter act via a competitive mechanism. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2008;327(3):982-90. Epub 2008/09/20.
111. Laifenfeld D, Klein E, Ben-Shachar D. Norepinephrine alters the expression of genes involved in neuronal sprouting and differentiation: relevance for major depression and antidepressant mechanisms. *Journal of neurochemistry*. 2002;83(5):1054-64. Epub 2002/11/20.
112. Montag-Sallaz M, Schachner M, Montag D. Misguided axonal projections, neural cell adhesion molecule 180 mRNA upregulation, and altered behavior in mice deficient for the close homolog of L1. *Molecular and cellular biology*. 2002;22(22):7967-81. Epub 2002/10/23.
113. Demyanenko GP, Siesser PF, Wright AG, Brennaman LH, Bartsch U, Schachner M, et al. L1 and CHL1 Cooperate in Thalamocortical Axon Targeting. *Cereb Cortex*. 2011;21(2):401-12. Epub 2010/06/26.
114. Gorman JM, Docherty JP. A hypothesized role for dendritic remodeling in the etiology of mood and anxiety disorders. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2010;22(3):256-64. Epub 2010/08/06.
115. Wong DT, Horng JS, Bymaster FP, Hauser KL, Molloy BB. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life sciences*. 1974;15(3):471-9. Epub 1974/08/01.
116. Hansen L. Fluoxetine dose-increment related akathisia in depression: implications for clinical care, recognition and management of selective serotonin reuptake inhibitor-induced akathisia. *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):451-2. Epub 2004/02/12.
117. Lavin MR, Mendelowitz A, Block SH. Adverse reaction to high-dose fluoxetine. *Journal of clinical psychopharmacology*. 1993;13(6):452-3. Epub 1993/12/01.
118. Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1990;53(7):576-9. Epub 1990/07/01.
119. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *European neurology*. 1980;19(6):382-9. Epub 1980/01/01.
120. Roques CF, Mathe JF. Physical medicine and rehabilitation in France. *Disability and rehabilitation*. 1997;19(9):366-70. Epub 1997/10/23.
121. Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1975;7(1):13-31. Epub 1975/01/01.

122. Mao HF, Hsueh IP, Tang PF, Sheu CF, Hsieh CL. Analysis and comparison of the psychometric properties of three balance measures for stroke patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(4):1022-7. Epub 2002/04/06.
123. Poole JL, Whitney SL. Motor assessment scale for stroke patients: concurrent validity and interrater reliability. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1988;69(3 Pt 1):195-7. Epub 1988/03/01.
124. Malouin F, Pichard L, Bonneau C, Durand A, Corriveau D. Evaluating motor recovery early after stroke: comparison of the Fugl-Meyer Assessment and the Motor Assessment Scale. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994;75(11):1206-12. Epub 1994/11/01.
125. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2002;16(3):232-40. Epub 2002/09/18.
126. Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man. *Brain : a journal of neurology*. 1951;74(4):443-80. Epub 1951/12/01.
127. Chae J, Labatia I, Yang G. Upper limb motor function in hemiparesis: concurrent validity of the Arm Motor Ability test. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2003;82(1):1-8. Epub 2003/01/03.
128. Fugl-Meyer AR. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine Supplement*. 1980;7:85-93. Epub 1980/01/01.
129. Duncan PW, Goldstein LB, Horner RD, Landsman PB, Samsa GP, Matchar DB. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25(6):1181-8. Epub 1994/06/01.
130. Lin JH, Hsueh IP, Sheu CF, Hsieh CL. Psychometric properties of the sensory scale of the Fugl-Meyer Assessment in stroke patients. *Clinical rehabilitation*. 2004;18(4):391-7. Epub 2004/06/08.
131. Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clinical rehabilitation*. 2005;19(4):404-11. Epub 2005/06/03.
132. Duncan PW, Propst M, Nelson SG. Reliability of the Fugl-Meyer assessment of sensorimotor recovery following cerebrovascular accident. *Physical therapy*. 1983;63(10):1606-10. Epub 1983/10/01.
133. Sonde L, Gip C, Fernaeus SE, Nilsson CG, Viitanen M. Stimulation with low frequency (1.7 Hz) transcutaneous electric nerve stimulation (low-tens) increases motor function of the post-stroke paretic arm. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1998;30(2):95-9. Epub 1998/06/02.
134. Fugl-Meyer AR, Jaasko L. Post-stroke hemiplegia and ADL-performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine Supplement*. 1980;7:140-52. Epub 1980/01/01.
135. Cerrato-Cuadra A C-MR. Activación del área motora primaria mediante RMf posrehabilitación en pacientes con miembro torácico parético, como secuela de enfermedad vascular cerebral. *Arch Neurocién (Mex)*. 2005;10(2):57-65.
136. Sánchez-Villavicencio I H-FJ, Sucar E, Leder RS. Actividades simuladas de la vida diaria para rehabilitación motora del miembro superior en pacientes con enfermedad vascular cerebral. *Arch Neurocién (Mex)*. 2009;14(4):237-42.
137. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5. Epub 1965/02/01.
138. Hobart J. Measuring outcomes in clinical trials of stroke: time for state-of-the-art clinical trials to reject state-of-the-ark rating scales. *Journal of neurology*. 2007;254(8):1119. Epub 2007/09/01.
139. Hsueh IP, Lin JH, Jeng JS, Hsieh CL. Comparison of the psychometric characteristics of the functional independence measure, 5 item Barthel index, and 10 item Barthel index in patients with stroke. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;73(2):188-90. Epub 2002/07/18.
140. Wade DT. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2012. Epub 2012/01/10.
141. Chang KC, Tseng MC, Weng HH, Lin YH, Liou CW, Tan TY. Prediction of length of stay of first-ever ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33(11):2670-4. Epub 2002/11/02.
142. Patel M, Coshall C, Lawrence E, Rudd AG, Wolfe CD. Recovery from poststroke urinary incontinence: associated factors and impact on outcome. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(9):1229-33. Epub 2001/09/18.
143. Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet neurology*. 2008;7(10):875-84. Epub 2008/09/02.
144. Duncan PW, Jorgensen HS, Wade DT. Outcome measures in acute stroke trials: a systematic review and some recommendations to improve practice. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31(6):1429-38. Epub 2000/06/03.
145. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 6 de enero de 1987;Título II. Capítulo I:Artículo 17.
146. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Diario Oficial de la Federación. 6 de enero de 1987;Título II. Capítulo II:Artículo 71.

147. Regulations USCoF. Title 45 CFR 46.01 (b) and 45 CFR 46.401 Protection of Human Subjects. Department of Health and Human Services.
148. Shi S, Liu Y, Wu J, Li Z, Zhao Y, Zhong D, et al. Comparative bioavailability and tolerability of a single 20-mg dose of two fluoxetine hydrochloride dispersible tablet formulations in fasting, healthy Chinese male volunteers: an open-label, randomized-sequence, two-period crossover study. *Clinical therapeutics*. 2010;32(11):1977-86. Epub 2010/11/26.
149. Franceschi L, Faggiani A, Furlanut M. A simple method to monitor serum concentrations of fluoxetine and its major metabolite for pharmacokinetic studies. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;49(2):554-7. Epub 2009/01/02.
150. Qu Y, Aluisio L, Lord B, Boggs J, Hoey K, Mazur C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of norfluoxetine in rats: Increasing extracellular serotonin level in the frontal cortex. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2009;92(3):469-73. Epub 2009/05/26.
151. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(7):1333-41. Epub 2008/05/31.
152. Nelson LS, Erdman AR, Booze LL, Cobaugh DJ, Chyka PA, Woolf AD, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007;45(4):315-32. Epub 2007/05/09.
153. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical therapeutics*. 2008;30(7):1206-27. Epub 2008/08/12.
154. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVaughn-Geiss A, Krebs EE, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2008;149(10):734-50. Epub 2008/11/20.
155. O'Kane M, Wiles PG, Wales JK. Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1994;11(1):105-10. Epub 1994/01/01.

**AVANCES DEL PROYECTO DE TESIS  
REGISTRADO Y APROBADO AL  
INGRESO EN LA MAESTRÍA**





División de Estudios de  
Posgrado  
Facultad de Medicina  
UNAM

Facultad de Medicina



Programa de Maestría en Ciencias Médicas

Informe de avances del proyecto titulado:

**Fluoxetina como tratamiento adyuvante para la recuperación motora de pacientes con hemorragia intracerebral primaria. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo.**

Durante el tercer semestre se realizó el 50% del proyecto, se modificó el protocolo de acuerdo a las observaciones del comité de seguimiento y se inició el reclutamiento de pacientes con los siguientes avances:

Se captaron 35 pacientes con diagnóstico de HICP, de los cuales se excluyeron 9 (25.7%) del estudio por no cumplir con los criterios de inclusión (8 pacientes) y 1 por no aceptar participar. 26 pacientes fueron aleatorizados (35.1% de la muestra), de los cuales a la fecha 1 ha cumplido el periodo de seguimiento de 90 días y 9 pacientes han cumplido la visita intermedia.

Datos capturados hasta el momento:

	<b>n=26 (%)</b>
<b>Hombres</b>	15 (57.7%)
<b>Grupos por edad, n (%)</b>	
<65 años	17 (65.4)
65 – 74 años	5 (19.2)
≥ 75 años	3 (11.5)
<b>Media de edad, años±DE</b>	56.8±15.8
<b>Historia personal</b>	
Hipertensión arterial	22 (84.6)
Tabaquismo previo	7 (26.9)
Tabaquismo actual	6 (23.9)
Alcoholismo	5 (19.2)
Diabetes Mellitus	5 (19.2)
Obesidad	3 (11.5)
Hipercolesterolemia	3 (11.5)
Hipertrigliceridemia	2 (7.7)
Enfermedad Cardíaca Isquémica	1 (3.8)
<b>Etiología</b>	
Hipertensión arterial	21 (80.8)



Angiopatia amiloidea	1 (3.8)
Idiopática o no determinada	4 (15.4)
<b>Localización de la Hemorragia</b>	
Lobar	8 (30.8)
Profunda	16 (61.5)
Cerebelo	1 (3.8)
Tallo cerebral	1 (3.8)
<b>Volumen, ml</b>	
<30 ml	21 (80.8)
30 – 60 ml	2 (7.7)
>60 ml	3 (11.5)
Mediana de volumen, ml (IQ25-75)	20 (5 – 50)
<b>Hemorragia Intraventricular</b>	10 (38.5)
<b>Hidrocefalia aguda</b>	4 (15.4)

# ANEXO (ARTÍCULOS EN EXTENSO)



# Endovascular Treatment: Balloon Angioplasty Versus Nimodipine Intra-arterial for Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

Vascular and Endovascular Surgery  
00(0) 1-6  
© The Author(s) 2012  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/1538574412454585  
http://ves.sagepub.com  
SAGE

Yolanda Aburto-Murrieta<sup>1</sup>, J. M. Márquez<sup>1</sup>,  
Bonifacio-Delgado Dulce<sup>1</sup>, Iván López<sup>1</sup>, and B. Hernández-Curiel<sup>1</sup>

AQ1

## Abstract

Cerebral vasospasm (CV) accounts significant morbimortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. The objective of this study was to compare the clinical outcome of patients with CV treated by 2 endovascular procedures: intra-arterial nimodipine angioplasty (IANA) and balloon angioplasty (BA). Between 2008 and June 2011, we performed 22 IANA and 8 BA in 30 patients. The mean age was 44 years and 60% was female. In 17 patients, the treatment was clipping, whereas 13 underwent coil treatment. The CV was severe in 63%, moderate in 30%, and mild in 7%. Good outcome between 2 groups was similar ( $P = .36$ ). The clinical outcome according to the subgroups of CV severity and modality treatment was equivalent ( $P = .22$ ). Mortality at 3 months was 16% and 20% at 1 year. We did not find differences in the clinical outcome despite the fact that both techniques produce adequate angiographic resolution of CV.

## Keywords

cerebral vasospasm, intra-arterial nimodipine, balloon angioplasty, endovascular treatment, aneurysmal subarachnoid hemorrhage

## Introduction

The rupture of an intracranial aneurysm is a neurological emergency due to acute physiological abnormalities can be devastating. After the aneurysms are secured, the patient enters a new phase punctuated by cerebral vasospasm (CV) and decreased cerebral perfusion. Cerebral vasospasm is the most common cause of acute cerebral ischemia after an aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Vasospasm is defined as the delayed, reversible narrowing of the cerebral vessels. This condition most commonly involves the proximal arteries that make up the circle of Willis, and it typically occurs 4 to 14 days after aSAH, although earlier vasospasm can occur and might be associated with poor outcome.<sup>1</sup> More than 60% of patients with aSAH develop CV during the hospital course, but only about 30% will become symptomatic. Cerebral vasospasm tends to be more severe in younger patients with poor neurological grade, thick subarachnoid clot, intraventricular hemorrhage, and history of smoking.<sup>2,3</sup> Approximately, one-third of these patients with aSAH die from the vasospasm, and another one-third are left disabled, and so vasospasm is a dreaded complication following aSAH.<sup>4</sup>

Intravenous or oral application of nimodipine is currently recommended as the first-line medication to prevent vasospasm.

For symptomatic vasospasm that is refractory to triple-H therapy, endovascular therapies such as transluminal balloon angioplasty (BA) and super-selective intra-arterial infusion of vasodilators are recommended.<sup>5,6</sup>

Balloon angioplasty is highly effective in relieving focal vasospasm that involves the proximal segments of the major intracranial vessels at the level of the circle of Willis.<sup>6</sup> The effects of angioplasty are durable and the procedure is relatively safe when done by experienced neurointerventionalist, although arterial wall rupture, dissection, local thrombosis, and reperfusion injury are possible.

Intra-arterial vasodilators can ameliorate distal and diffuse vasospasm but their effects are transient. Papaverine was the first drug used for this indication, the half-life is approximately 2 hours. However, Hoh and Ogilvy reported that although papaverine produced clinical improvement in 43% of treated

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Neurología y Neurología, Insurgentes Sur, Mexico

AQ2

## Corresponding Author:

Yolanda Aburto-Murrieta, Instituto Nacional de Neurología y Neurología, Insurgentes Sur 3875, DF 14269L, Mexico  
Email: yola\_aburto@yahoo.com.mx

patients, this was a transient effect and thus required multiple treatments that lead to a variable but increased the complication profile.<sup>7</sup> This drug is neurotoxic and can increase intracranial pressure and also provoke seizures, transient cortical blindness, and irreversible brain injury.<sup>8</sup> Other intra-arterial calcium antagonists have been used in the treatment of CV in an off-label use, because the Food and Drug Administration (FDA) has not approved the use of these agents: nimodipine, nicardipine, and verapamil have since emerged as safer alternatives.<sup>9,10</sup> Nimodipine is a dihydropyridine agent that inhibits voltage-gated calcium channels in the arterial wall smooth muscle cells and results in vasodilation with a slightly longer half-life of 9 hours. Other noncalcium channel antagonists such as magnesium sulfate, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, nitric oxide donors, and endothelin-1 antagonists have been used, but their application has not been widespread.

Despite the potential benefit from endovascular therapy, clear guidelines directing the use of these treatments for vasospasm after SAH are not available. The decision of when to intervene endovascularly is not clear and certain across all patients. Eskridge et al have suggested the following criteria to determine the need for endovascular therapy for CV: (1) new neurological deficit not explained by other causes; (2) no computerized tomography (CT) evidence of cerebral infarction; (3) failure of maximal medical therapy (triple-H therapy); and (4) angiographic evidence of vasospasm in the same distribution as the neurological deficit.<sup>11</sup>

## Patients and Methods

### Patient Population

Between 2008 and June 2011, 8 patients who underwent BA treatment for vasospasm secondary to aSAH were identified. We retrospectively reviewed the clinical charts and the procedural reports of these patients, and according to their demographic and clinical characteristics, we identified 22 patients who underwent intra-arterial nimodipine angioplasty (IANA) in order to compare both modalities of endovascular treatment for AV secondary to aSAH.

All patients had undergone surgery or coiling for sufficient obliteration of the aneurysm that was causing the SAH. Of all, 17 patients was underwent a neurosurgical procedure and 13 patients underwent an endovascular procedure.

Subarachnoid hemorrhage was confirmed by CT at admission; the Hunt-Hess (HH) and Fisher Scale were registered. Transcranial Doppler (TCD) was done before and after the procedure. Angiographic vasospasm was classified as none/mild (0%-33% decrease in arterial diameter), moderate (35%-66%), or severe ( $\geq 67\%$ ).

In the neurosurgical intensive care unit, standard medical management included preventive, well-monitored hypertensive, hypervolemic, and hemodilution (triple-H) therapy maximized to the point of elevating systolic arterial pressure to 150 to 170 mm Hg. Triple-H therapy was implemented just after surgical or endovascular treatment of the aneurysm. All

patients received oral nimodipine (Nimotop, Bayer AG, Leverkusen, Germany) with a dose of 240 mg of nimodipine per day beginning when the diagnosis of aneurysmal SAH was established. This treatment was continued until the 21st day.

The purpose of this study was to compare the effects of intra-arterial nimodipine and transluminal BA on clinical improvement of patients.

### Criteria for Intervention

Despite the lack of selection criteria for endovascular treatment of vasospasm, we chose the Eskridge criteria and the TCD velocity criteria were not included.

### Endovascular Treatment

An initial digital subtraction angiography (DSA) was performed to confirm the presence of angiographic CV and determine its distribution. The supraclinoid internal carotid artery (ICA), M1 middle cerebral artery (MCA), A1 anterior cerebral artery (ACA), intracranial vertebral artery, basilar artery, and P1 posterior cerebral artery were considered the proximal vessels. Those beyond the above classification were considered distal vessels in the sense that catheterization of these smaller vessels would have a higher than acceptable risk of vessel rupture, given their small size at baseline. All patients had angiographic vasospasm associated with neurological worsening.

### Intra-arterial Nimodipine Group

Positioning the diagnostic catheter 5F, in the proximal cervical ICA or the cervical vertebral artery, performed intra-arterial nimodipine infusion. Nimodipine was diluted in normal saline to a final concentration of 0.200 mg, rate each 10 minutes until 1200 mg. Angiographic vasospasm before endovascular treatment and immediate vessel caliber modifications were assessed with repeat DSA every 10 minutes for 1 hour.

AQ3

### Balloon Angioplasty Group

Balloon angioplasty was performed as described previously.<sup>12</sup> Patients undergoing BA were systemically undergoing general anesthesia by an experienced neurointerventionist through the transfemoral approach. A guiding catheter was placed in either the cervical ICA or cervical vertebral artery. Then, the balloon was navigated over a microwire to the most distal of the vessel segment to be treated; the balloon was carefully inflated until the narrowed vessel segment almost reached its normal diameter on the initial angiogram obtained after aSAH. The inflation-deflation was done on cycle for less than 30 seconds and less than 5 times. The balloon was immediately deflated as soon as the target diameter was reached. Repeat DSA was performed to assess treatment response and complications in all patients immediately following BA. The patients were not routinely anticoagulated during and following the procedure.

In all patients, one of the 4 × 15 or 4 × 20 mm-sized compliant balloon (HyperGlide, MicroTherapeutics, Irvine, California/

Copernic, Balt, California) or 4 × 7 mm-sized super-compliant balloon (HyperForm, MicroTherapeutics/Copernic) for intracranial arteries was placed in the narrowed vessel segment. The balloon was tested and prepared with a 50% diluted contrast solution prior to placement to ensure rapid balloon deflation was achieved. Balloon angioplasty was attempted in all stenotic vessel segments.

#### Neurological Assessment and Clinical Follow-Up

Patient outcome was measured using the modified Rankin scale (mRs) every 3 months up to 1 year by a stroke neurologist using in an outpatient setting. Infarctions were categorized as secondary to AV, other, or unknown causes. Outcome was considered good when the patient could perform the activities of daily living independently; mRs was ≤2, while outcome was considered poor when the patient required assistance (mRs, 3-5).

#### Statistical Analysis

Data analysis was performed with the statistical package SPSS 17. Data are reported in frequency tables. The effect of treatment modality on clinical outcome was assessed using the  $\chi^2$  test (for comparison of proportions), Student *t* test (continuous variables), and Mann-Whitney *U* test (ordinal variables).  $P \leq .05$  was considered statistically significant.

#### Results

We performed 22 intra-arterial nimodipine and 8 BA in 30 patients. The mean age was  $44 \pm 16$  years; 60% (18) was female. At admission, the neurologic condition was assessed using the HH Score, I: 20%, II: 20%, III: 47%, and IV: 13%. Computerized tomography scans were evaluated according to the Fisher classification; Fisher III: 33% and Fisher IV: 67%. In 17 (57%) patients, the treatment was surgical clipping, whereas 13 patients (43%) underwent coil endovascular treatment. Mean flow velocities in the middle cerebral arteries preprocedure (210 cm/s) and postprocedure (95 cm/s; intra-arterial nimodipine treatment and BA) were measured by TCD, the mean pressure in the MCA postprocedure diminished at least 45% from the basal values. The ventriculostomy procedure was done almost in the half of the patients. The degree of vasospasm was severe in 19 patients (63%), moderate in 9 (30%), and mild in 2 (7%; Table 1).

The clinical outcome according to the subgroups of vasospasm severity was equivalent ( $P = .22$ ; Table 3).

#### Intra-arterial Nimodipine Group

Twenty-two patients underwent IANA. The mean age (standard deviation [SD]) was  $49 \pm 16$  years, 68% was female. At admission, the neurologic condition was assessed using the HH Score, I: 24%, II: 19%, III: 52%, and IV: 5%. Computerized tomography scans were evaluated according to the Fisher classification; Fisher III: 36% and Fisher IV: 64%. In 15 (68%) of 22 patients, the aneurysm was treated by coil endovascular

**Table 1.** Demographic Characteristic

Procedures (N = 30)	IA Nimodipine (N = 22)	Balloon Angioplasty (N = 8)	All
Age	49 ± 16.0	33 ± 12.0	44 ± 16.0
Female sex	15 (68)	3 (37)	18 (60)
Hunt-Hess Score			
1	5 (24)	1 (12)	6 (20)
2	4 (19)	2 (25)	6 (20)
3	12 (52)	2 (25)	14 (47)
4	1 (5)	3 (38)	4 (13)
Fisher Score			
III	8 (36)	2 (25)	10 (33)
IV	14 (64)	6 (75)	20 (67)
Aneurysm treatment modality			
Clipping	7 (32)	6 (75)	13 (43)
Coiling	15 (68)	2 (25)	17 (57)
Vasospasm severity			
Mild	2 (9)	0 (0)	2 (7)
Moderate	5 (23)	4 (50)	9 (30)
Severe	15 (68)	4 (50)	19 (63)
Days to treatment			12.9 ± 3.8
Ventriculostomy			13 (44.8)

treatment, whereas in 7 patients (32%), the treatment was by surgical clipping (Table 1).

Angiographic vasospasm was mild in 2 (9%) patients, moderate in 5 (23%), and severe in 15 (68%). The procedures were performed at mean day  $12.3 \pm 4.4$  after initial bleeding. Good outcome was present in 27% of patients at 3 months of the follow-up and 45% at 1 year. Mortality was the 9% at 3 months and 14% at 1 year (Tables 2 and 3).

#### Balloon Angioplasty Group

Eight patients underwent BA. The mean age (SD) was  $33 \pm 12$  years, 63% was male. At admission, the neurologic condition was assessed using the HH Score, I: 12%, II: 25%, III: 25%, and IV: 38%. Computerized tomography scans were evaluated according to the Fisher classification; Fisher III: 25% and Fisher IV: 75%. In 2 (25%) of 8 patients, the aneurysm was treated by coil endovascular treatment, whereas 6 patients underwent surgical clipping (Table 1).

Angiographic vasospasm was moderate in 4 (50%) and severe in 4 (50%). In 2 patients with surgical clipping, the severe vasospasm was located in the proximal and distal arterial segments. The procedures were performed at mean day  $13.1 \pm 3.5$ . Good outcome was present in 13% of patients at 3 months of the follow-up and 25% at 1 year. Mortality was the 37% at 3 months and 1 year (Tables 2 and 3).

#### Clinical Outcome Between Intra-arterial Nimodipine Group and Balloon Angioplasty Group

We found no differences in the overall clinical outcome (45% vs 25%,  $P = .40$ ) between groups. The number of endovascular

AQ4

**Table 2.** Comparison Between Groups

Procedures	Intra-arterial Nimodipine, n = 22 (%)	Balloon Angioplasty n = 8 (%)	P <sup>a</sup>
Good outcome (mRs ≤2)	10 (45)	2 (25)	.42
Bad outcome (mRs 3-5)	12 (55)	6 (75)	
Mortality			
3 months	2 (9.1)	3 (37.5)	.10
1 year	3 (13.6)	3 (37.5)	.30
Territory infarcted			
Carotid	6 (75)	19 (86.4)	.69
Vertebro-basilar	1 (9.1)	1 (12.5)	
Both	1 (4.5)	1 (12.5)	
3-month mRs			.29
1	3 (13.6)	0 (0)	
2	4 (18.2)	1 (12.5)	
3	5 (22.7)	3 (37.5)	
4	4 (18.2)	1 (12.5)	
5	4 (18.2)	0 (0)	
6	2 (9.1)	3 (37.5)	
1-year mRs			.44
1	3 (13.6)	0 (0)	
2	7 (31.8)	2 (25)	
3	5 (22.7)	3 (37.5)	
4	1 (4.5)	0 (0)	
5	3 (13.6)	0 (0)	
6	3 (13.6)	3 (37.5)	

Abbreviation: mRs, modified Rankin scale.

<sup>a</sup> P difference between subgroups by  $\chi^2$  test.

procedures was significant major in the nimodipine intra-arterial group with median rank of 3 (1-7;  $P \leq .05$ ). The good outcome at 1 year between the 2 groups was similar ( $P = .36$ ) and the clinical outcome according to the vasospasm severity and treatment modality was equivalent. The mortality was less in the intra-arterial nimodipine group (14%) than the BA group (25%) but no statistically significant differences were found (Table 3).

## Discussion

We compare the clinical effects of intra-arterial nimodipine treatment in patients with symptomatic vasospasm after aSAH and BA treatment. The main aim of both techniques is to improve cerebral blood flow by reversing angiographically visible vessel vasospasm. Intra-arterial injection of nimodipine has been the elective endovascular treatment performed in our department in cases of CV refractory to medical treatment. Balloon angioplasty is more rarely performed and was less used in this series of 30 consecutive patients. Angioplasty is widely considered to be the most effective endovascular procedure because of the excellent and permanent, angiographically confirmed reversal of vasospasm, which is often followed by high rates of clinical improvement.<sup>12</sup>

Although the safety of the procedure has greatly increased in the greater experience and better technical devices, a potential for severe complications still exists.<sup>13</sup> These include vessel

rupture, branch occlusion, displacement of surgical clips, and rebleeding of unclipped aneurysms, none of these were presented in our series in the BA group. Moreover, angioplasty is applicable to only proximal, segmental vasospasm in the ICA, the M1 segment of the MCA, and the A1 segment of the ACA. In addition, because angioplasty is technically demanding, it should be performed only in center with experience in endovascular procedures.<sup>14</sup>

Review of the 530 patients undergoing balloon angioplasty for subarachnoid hemorrhage and vasospasm, 62% improved clinically, with a range of 11% to 93%.<sup>15</sup> The largest series is by Eskridge and colleagues,<sup>16</sup> reported on retrospective series of 50 consecutive cases that 61% of patients showed sustained early neurological improvement within 72 hours, while 6% deteriorated and 4% died immediately from vessel rupture. We had percentages within the range previously cited, in our balloon angioplasty series showed that 25% of patients had good clinical outcome defined by Rankin scale was  $\leq 2$  (no symptoms, no significant disability despite symptoms, and slight disability) and 37.5% (3 patients) had moderately severe disability (Rankin 3). None died due to the procedure. In comparison to the previous series, they noted to clinical improvement but they did not specified on outcome scale like us.

Other larger series have shown from 60% to 70% of neurological improvement<sup>17</sup> against others have reported lower rates of clinical improvement, but some of these are confounded by the combined use of papaverine and balloon angioplasty.<sup>18</sup>

Evidence from a rat model indicated that reperfusion of parenchyma injured by an ischemic insult may lead to further injury,<sup>19</sup> this phenomenon could be one of the reasons why the uses of endovascular therapies are associated with unsatisfactory clinical results despite substantial vessel dilatation in some instances. However, BA is considered the only method of endovascular treatment that has been shown by numerous subsequent retrospective case series to produce durable clinical improvement, although this is confined to the proximal segments the circle of Willis and with the advantage of one procedure.

Other category of vasospasm treatment is by chemical relaxation of the contracted vessel wall by intra-arterial administration of drugs, such as nimodipine. The procedure is performed in conjunction with diagnostic angiography, which confirms the clinical suspicion of vasospasm. Pharmacologic dilation by means of intra-arterial nimodipine has the advantage of also acting on smaller distal branches and diffuses vasospasm. However, its beneficial effects are transient, and repeat treatment sessions are often necessary.<sup>6</sup> This was demonstrated in the intra-arterial nimodipine group in which until 7 procedures was required to reverse vasospasm in comparison to 1 session in the BA group. A retrospective series of 25 patients showed that intra-arterial nimodipine is effective and safe for the treatment of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage with 72% favorable outcome measured by Rankin scale score of 0-2.<sup>9</sup> However, our series showed 45% favorable outcome measured by the same scale and score. This could be explained by the most of the patients in our intra-arterial nimodipine series were on Fisher IV (64%) and the rest on Fisher III and HH Scale III

AQ5

**Table 3.** Clinical Outcome

Vasospasm	Among Survivors								
	Good Outcome <sup>a</sup> , n (%)			Bad Outcome n (%)			Death n (%)		
	IAN	BA	<i>P</i> <sup>b</sup>	IAN	BA	<i>P</i> <sup>b</sup>	IAN (14%)	BA (25%)	<i>P</i> <sup>b</sup>
Mild	2 (100)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–	0 (0)	0 (0)	–
Moderate	2 (50)	1 (33.3)	1.00	2 (50)	2 (66.7)	1.00	1 (50)	1 (50)	1.00
Severe	6 (46.2)	1 (50)	1.00	7 (53.8)	1 (50)	1.00	2 (50)	2 (50)	1.00

Abbreviations: BA, balloon angioplasty; IAN, intra-arterial nimodipine; mRS, modified Rankin scale.

<sup>a</sup> Good outcome defined as mRS  $\leq 2$ .

<sup>b</sup> Difference in *P* values between subgroups by  $\chi^2$  test.

(54%). The Fisher and HH Scale had been reported as prognostic factor for the development of vasospasm secondary to aSAH,<sup>20</sup> thick clot, which fills any fissure, is the best predictor of vasospasm. This is further corroborated by another findings that HH  $\geq 3$  and Fisher grade  $\geq 2$  and admission GCS  $< 9$  were significantly associated with the occurrence of delay cerebral ischemia (DCI) due to vasospasm.<sup>21</sup> Similarly in a study of 580 participants with spontaneous aSAH, HH score ( $\geq 3$ ) has been reported as a risk factor for DCI,<sup>22</sup> so we consider that these 2 scales may have affected the clinical outcome in our series as reported previously.

Regarding a possible rebound effect after intra-arterial nimodipine,<sup>9</sup> we observed angiographic regression to the basal level due to persistent vasospasm. Improvement after some of intra-arterial nimodipine procedures was observed; the median of procedures was 3.

To our knowledge, this is the only study that compares BA versus intra-arterial nimodipine and we did not find difference on clinical outcome between the 2 procedures despite the behavior on flow velocities in the MCA. Previously, one study reported no differences in clinical outcome between BA and intra-arterial verapamil treatment.<sup>23</sup> Neither of the 2 treatment forms showed an effect of therapy timing on neurological outcome.

Our study was limited to some extent (1) data collection was retrospective and (2) the number of patients was relatively small in both groups. However, this study has strength as it compares 2 treatment modalities. The authors pointed out that a long time would be required to gather enough patients at a single institution or a small group of institutions to achieve adequate statistical power.

Another possible problem in our study is that we assessed only the immediate and long-term clinical efficacy of the treatment. Immediate clinical results suggest that intra-arterial nimodipine and BA are effective in the treatment of these patients. Long-term clinical efficacy may be influenced by many factors, so the positive trend toward symptom reversal and good outcome is not sufficient to claim the efficacy of treatment.

Ideally, cerebral blood flow should be continuously monitored, before and after treatment, in patient recovering from aSAH to optimize the timing and indication of the endovascular procedure and to assess the real efficacy of the treatment in preventing cerebral ischemia.<sup>24</sup>

However, the patients in the present study were monitored with the standard tools currently used at our institution; these tools do not include the routine assessment of cerebral perfusion.

## Conclusion

Although our data have some limits, results of this retrospective analysis suggest that BA and intra-arterial nimodipine are effective and safe in select cases of vasospasm following aSAH. Prospective, randomized studies evaluating cerebral blood flow are needed to confirm these results and to determine whether this therapy is truly cost-effective and superior to intensive medical care.

## Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

## Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

## References

1. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
2. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001; 32(9):2012-2020.
3. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(8):1862-1866.
4. Macdonald LR, Weir B. *Epidemiology in Cerebral Vasospasm*. San Diego, CA: Academic Press; 2001:17-43.
5. Brisman JL, Eskridge JM, Newell DW. Neurointerventional treatment of vasospasm. *Neurol Res*. 2006;28(7):769-776.
6. Zwieneberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Muizelaar JP. Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2006;59(suppl 5):S139-S147.
7. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine,

AQ6

AQ7



- and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16: 501-16, vi.
8. Smith WS, Dowd CF, Johnston SC, et al. Neurotoxicity of intra-arterial papaverine preserved with chlorobutanol used for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2004;35(11):2518-2522.
  9. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(6):1067-1076.
  10. Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(5):844-848.
  11. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery.* 1998;42(3):510-516, discussion 6-7.
  12. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery.* 1999;44(5):975-979, discussion 979-980.
  13. Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, et al. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000;92(2):284-290.
  14. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1998;88(2):277-284.
  15. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16(3): 501-516.
  16. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery.* 1998;42(3):510-517.
  17. Higashida RT, Halbach VV, Cahan LD, et al. Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. *J Neurosurg.* 1989;71(5 pt 1):648-653.
  18. Polin RS, Hansen CA, German P, Chaddock JB, Kassell NF. Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 1998;42(6): 1256-1264.
  19. Roda JM, Carceller F, Diez-Tejedor E, Avendaño C. Reduction of infarct size by intra-arterial nimodipine administered at reperfusion in a rat model of partially reversible brain focal ischemia. *Stroke.* 1995;26(10):1888-1892.
  20. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke.* 2001; 32(9):2012-2020.
  21. Yousef K, Crago E, Kuo CW, Horowitz M, Hravnak M. Predictors of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cardiac focus. *Neurocrit Care.* 2010;13(3): 366-372.
  22. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? *Stroke.* 2009;40(6):1963-1968.
  23. Jun P, Ko NU, English JD, et al. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(10): 1911-1916.
  24. Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(5):844-848.

## Disparities in Stroke Type and Vascular Risk Factors Between 2 Hispanic Populations in Miami and Mexico City

Jose G. Romano, MD,\* Antonio Arauz, MD,† Sebastian Koch, MD,\*  
Chuanhui Dong, PhD,\* Juan M. Marquez, MD,† Carol Artigas, MD,†  
Marlon Merlos, MD,† Bernardo Hernandez, MD,† Luis F. Roa, MD,†  
Tatjana Rundek, MD, PhD,\* and Ralph L. Sacco, MD, MS\*

**Background:** The heterogeneous nature and determinants of stroke among different Hispanic groups was examined by comparing hospitalized Hispanic stroke patients in Miami, where the Hispanic population is largely of Caribbean origin, to a Mestizo population in Mexico City. **Methods:** Consecutive Hispanic patients who were admitted with stroke or transient ischemic attack (TIA) and included in the prospective stroke registries of 2 tertiary care teaching hospitals were studied. Demographic factors, stroke subtypes, vascular risk factors, stroke severity, and outcomes were compared. Vascular risk factor definitions were standardized. **Results:** A total of 928 patients (520 Mexicans and 408 Miami Hispanics) were analyzed. Mexicans were younger, with a greater proportion of women. More cerebral venous thromboses (CVTs) were admitted in Mexico, while TIA and stroke mimics were more commonly admitted in Miami; cardioembolic strokes were more commonly ascertained in Miami, and more cryptogenic strokes in Mexico. Stroke severity was similar for intracerebral hemorrhages, but more severe ischemic strokes and CVTs were included in the Mexican registry. Outcome at 1 and 3 months was similar in both registries after adjusting for age and baseline stroke severity. After adjusting for age and sex, hypertension, dyslipidemia, and atrial fibrillation were more frequent, and diabetes mellitus was less frequent, among Miami Hispanics compared to Mexicans. **Conclusions:** We found significant differences in the frequency of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and atrial fibrillation in Miami Hispanics and Mexican stroke patients, highlighting the heterogeneity of the Hispanic ethnic group. Future studies are needed to clarify the relative contribution of genetic and environmental disparities amongst Mexican and Caribbean Hispanic stroke patients. **Key Words:** Hispanics—risk factors—stroke—stroke subtypes.

© 2012 by National Stroke Association

Stroke is the second global cause of mortality,<sup>1</sup> the third cause of death in Mexico,<sup>2</sup> and the fourth cause of death in

the United States.<sup>3</sup> Despite recent decreases in stroke mortality<sup>4</sup> and incidence<sup>5,6</sup> in the United States, the aging population<sup>7</sup> and alarming increases in both obesity and diabetes<sup>8</sup> suggest that stroke prevalence will significantly grow in the coming decades. In addition, population-based studies in the United States have found a greater incidence of stroke in Hispanics, the fastest growing segment of the population.<sup>9,10</sup> In Corpus Christi, Mexican Americans had a greater stroke incidence than non-Hispanic whites (NHWs), and this difference was more pronounced at younger ages.<sup>9</sup> Similarly, Caribbean Hispanics had a 2-fold risk of stroke compared to NHWs in northern Manhattan.<sup>10</sup>

From the \*Department of Neurology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida; and †Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico.

Received April 10, 2012; accepted May 29, 2012.

Address correspondence to Jose G. Romano, MD, Department of Neurology, University of Miami Miller School of Medicine, 1120 NW 14th St, Ste 1357, Miami, FL 33136. E-mail: jromano@med.miami.edu.

1052-3057/5 - see front matter

© 2012 by National Stroke Association

http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.016

According to the Office of Minority Health, US Department of Health and Human Services, in the United States the terms "Hispanic" or "Latino" are used to describe a heterogeneous group that includes individuals of Cuban, Mexican, Puerto Rican, South or Central American, or other Spanish culture or origin, regardless of race. It includes Amerindians, Mestizos, whites, and individuals of African and Asian origin. As the largest minority in the United States, Hispanics account for 16.3% of the population.<sup>11</sup> Mexican origin accounts for two-thirds of the Hispanic group, but a significant proportion (>20%) are of Caribbean and Central American origin. Nevertheless, Hispanics are often thought of as a homogeneous group, and stroke epidemiologic studies in the United States usually compare Hispanics as a uniform group to whites and blacks. Variations in the stroke characteristics and stroke risk factors across Hispanics of diverse origins have not been well explored, which contributes to the ongoing perception of Hispanics as a uniform group. This perception, and the design and interpretation of studies that have not adjusted for variations within the Hispanic population, contributes to lack of understanding of specific characteristics and risk factors within Hispanic subgroups, which may contribute to the growing stroke disparities in minorities.<sup>12</sup>

The objective of this study was to examine the heterogeneous nature and determinants of stroke among different Hispanic groups. In order to achieve this goal, we compared hospitalized Hispanic stroke patients in Miami, where the Hispanic population is largely of Caribbean origin, to a Mestizo population in Mexico City.

## Methods

We examined stroke etiology and vascular risk factors in consecutive Hispanic patients admitted with a diagnosis of stroke or transient ischemic attack (TIA) between October 2008 and July 2010 and who were included in the prospective stroke registries of 2 tertiary care teaching hospitals: the National Institute of Neurology and Neurosurgery (NINN) in Mexico City and Jackson Memorial Hospital/University of Miami School of Medicine, in Miami, Florida. Both stroke registries were approved by their overseeing institutional review board.

Mexico City is a large metropolitan area with 20 million citizens, most of them Mestizos of mixed European Spanish and Native American heritage. The NINN is a tertiary care public academic center in Mexico City with approximately 300 annual admissions for stroke and TIA. All patients admitted to the NINN are entered into a prospective stroke registry; the institutional review board does not require written informed consent for deidentified data analysis of observational data.

The metropolitan area for Miami, Florida, is encompassed by Miami-Dade County. It has an ethnically diverse population of 2.5 million; Hispanics account for

62.5% of the population.<sup>13</sup> Contrary to the rest of the United States, where those of Mexican ancestry predominate, the Hispanic population in Miami is truly diverse; the top countries of origin for the Hispanic population in Miami are Cuba (35%), Colombia (4.9%), Nicaragua (4.3%), and Puerto Rico (4%).<sup>14</sup> Jackson Memorial Hospital is a 1550-bed tax-supported county hospital affiliated with the University of Miami with 990 annual stroke and TIA admissions. Patients admitted for cerebrovascular disease are approached and provide written informed consent (directly or through proxy) for participation in the prospective Cerebrovascular Registry and Biorepository at the University of Miami/Jackson Memorial Hospital.

We compared the demographics, vascular risk factors, stroke etiology, and severity of Hispanic patients with stroke or TIA between the 2 registries. We included all patients with: (1) ischemic stroke, as indicated by brain imaging (computed tomography or magnetic resonance imaging); (2) TIA, defined as sudden onset focal neurologic deficit attributed to cerebral ischemia lasting <24 hours, without infarction on brain imaging, and diagnosed by a neurologist; (3) primary intracerebral hemorrhage confirmed by imaging; and (4) cerebral venous thrombosis (CVT) confirmed by imaging. Stroke etiology was determined with the modified Trial of Org 10,172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification, and ascertained by a vascular neurologist.<sup>15,16</sup> The algorithm and availability of diagnostic testing for evaluation of cryptogenic strokes was similar at both institutions: cortical or large subcortical strokes with unrevealing transthoracic echocardiogram and cervical and intracranial vascular imaging underwent transesophageal echocardiography and extended cardiac rhythm monitoring.

We selected common and relevant variables from each registry and standardized vascular risk factor definitions across both sites. Hypertension was defined as a history of hypertension reported by the patient or reported in the chart, the prehospital use of antihypertensives, or at least 2 blood pressure measurements  $\geq 140/90$  mm Hg after 72 hours of admission. Diabetes mellitus was defined as a previous diagnosis, treatment with insulin or oral hypoglycemic medications, or a fasting plasma glucose level  $\geq 126$  mg/dL or glycosylated hemoglobin (HbA1c)  $\geq 6.5$ . Dyslipidemia was defined as the prehospital use of antilipidemic medication or low density lipoprotein (LDL)  $\geq 100$  mg/dL. Smoking was defined by either the current or former practice of smoking, and smoking cessation for at least 2 years preceding admission. Coronary artery disease was determined by patient report or chart documentation of myocardial infarction, angina, or abnormal stress test. Atrial fibrillation (AF) was defined by patient report or chart documentation of the presence of chronic or paroxysmal AF. We also analyzed data on previous stroke or TIA and the presence of other drugs of abuse on urine

**Table 1.** Stroke subtypes

Stroke type	Mexico (n = 520)	Miami (n = 408)
Ischemic stroke	75.0%	68.9%
Transient ischemic attack	3.1%	8.1%
Intracerebral hemorrhage	15.6%	13.7%
Cerebral venous thrombosis	6.4%	1.5%
Other, mimics	0%	7.8%

Chi-square 66; degrees of freedom 4;  $P < .0001$ .

toxicology test. Baseline stroke severity on admission was determined with the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)<sup>17</sup> and was performed by a certified evaluator, usually the neurology resident.

#### Statistical Analysis

Data are summarized as mean and standard deviation for continuous variables and percentage for categorical variables. For univariate analyses, the Student *t* test was used to examine the differences in age and baseline NIHSS score. The Chi-square test was used to compare the frequencies of sex, stroke type, ischemic stroke TOAST classification, vascular risk factors (previous TIA or stroke, hypertension, diabetes, dyslipidemia, tobacco use, drug use, AF, or coronary artery disease) between Mexican and Miami Hispanic stroke patients. Multiple logistic regression models were used to compare the presence of hypertension, diabetes, dyslipidemia, AF, and other risk factors between the groups after adjustment for age and sex. The results were expressed as multivariable-adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). A 2-sided  $P < .05$  was considered statistically significant. All data analyses were performed with SAS statistical software (version 9.2; SAS Institute Inc, Cary, NC).

#### Results

A total of 928 Hispanic patients were included in the analysis, including 520 Mexicans from Mexico City and 408 predominantly Caribbean patients residing in Miami. In Miami, 71.9% were Caribbean, 14.5% were Central American, 9.8% were South American, and 3.8% were from Mexico, Spain, or the United States. Of the 21 countries of origin, 5 accounted for 85% of Miami Hispanics: Cuba ( $n = 239$ ), Nicaragua ( $n = 27$ ), Puerto Rico ( $n = 25$ ), Honduras ( $n = 21$ ), Dominican Republic ( $n = 20$ ), and Colombia ( $n = 14$ ). Overall, Mexicans were younger ( $55.7 \pm 18.1$  v  $65.4 \pm 14.8$  years [mean  $\pm$  SD];  $P < .0001$ ), with a greater proportion of women (51.2% v 38.7%;  $P = .0002$ ).

Stroke subtypes admitted to each institution are described in Table 1. More cerebral venous thromboses were admitted in Mexico, while TIA and stroke mimics

were more commonly admitted in Miami. Amongst ischemic strokes, differences in TOAST-defined stroke mechanisms were noted (Table 2), with more cardioembolic strokes ascertained in Miami and more cryptogenic strokes in Mexico.

Vascular risk factors were different in this hospitalized cohort. As noted in Table 3, hypertension, dyslipidemia, previous stroke and TIA, AF, coronary artery disease, and drug use in young patients were more common in hospitalized Hispanics in Miami, while in Mexicans diabetes mellitus was more common, particularly in older patients. Although the differences in the proportion of hypertensive patients attenuated in those  $\geq 50$  years of age, it remained statistically significant. Age impacted the frequency of risk factors: at  $>50$  years of age, diabetes was more frequent in Mexicans and dyslipidemia more frequent in Miami Hispanics. After adjusting for age and sex, comparing the Miami and Mexico groups, differences were noted for the following stroke risk factors: hypertension (OR 2.2; 95% CI 1.6-3.0;  $P < .0001$ ); diabetes mellitus (OR 0.6; 95% CI 0.5-0.9;  $P = .0092$ ); dyslipidemia (OR 1.5; 95% CI 1.2-2.0;  $P = .0020$ ); and AF (OR 2.5; 95% CI 1.4-4.3;  $P = .0012$ ).

Stroke severity, determined by the admission NIHSS score, was similar for intracerebral hemorrhages ( $11.6 \pm 7.6$  in Mexico,  $11.3 \pm 8.4$  in Miami;  $P = .8408$ ), but more severe ischemic strokes ( $9.3 \pm 6.8$  in Mexico,  $7.5 \pm 7.1$  in Miami;  $P = .0008$ ) and CVT ( $6.2 \pm 7.2$  in Mexico,  $1.8 \pm 2.8$  in Miami;  $P = .0176$ ) were included in the Mexican registry.

#### Discussion

We found significant differences in the frequency of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and AF between Caribbean Hispanics and Mexican hospitalized stroke patients. Although the prevalence in diabetes in Mexicans has been described before, the greater frequency of hypertension and dyslipidemia in Miami Hispanics compared to Mexicans is intriguing.

In the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIS) project, Hispanics of Mexican origin with stroke had significantly more diabetes than NHWs.<sup>18</sup> In the Northern

**Table 2.** Ischemic stroke according to the TOAST classification

Category	Mexico (n = 390)	Miami (n = 281)
Large vessel	24.1%	21.3%
Small vessel	16.7%	15.7%
Cardioembolism	23.3%	34.9%
Cryptogenic	20.5%	11.4%
Indeterminate and conflicting	15.4%	16.7%

Chi-square 17; degrees of freedom 4;  $P = .0022$ .

Table 3. Vascular risk factors

Risk factor	All ages			Age ≥50 years			Age <50 years		
	Mexico (n = 520)	Miami (n = 408)	P value	Mexico (n = 335)	Miami (n = 350)	P value	Mexico (n = 185)	Miami (n = 58)	P value
Hypertension	53.1%	78.9%	<.0001	70.5%	84%	<.0001	21.6%	48.3%	<.0001
Diabetes mellitus	24.4%	21.1%	.2291	33.1%	22.3%	.0015	8.7%	13.8%	.2519
Dyslipidemia	43.7%	58.3%	<.0001	51.3%	61.1%	.0097	29.7%	41.4%	.0984
Tobacco, former use/current use	12.5%/29.2%	14.7%/29.7%	.5720	15.5%/31.1%	16.3%/28.9%	.8185	7%/26%	5.2%/34.5%	.4313
Drug use	2.1%	4.7%	.0298	1.8%	3.7%	.1255	2.7%	10.3%	.0246
Previous stroke or TIA	5%	19.1%	<.0001	7.2%	19.4%	<.0001	1.1%	17.2%	<.0001
Atrial fibrillation	4%	12.6%	<.0001	6%	14.7%	.0002	0.5%	0	1
Coronary heart disease	7.3%	14.6%	.0003	11.3%	15.3%	.1314	0	10.3%	.0002

Abbreviation: TIA, transient ischemic attack.

Manhattan Stroke Study (NOMASS), Caribbean Hispanics with stroke were more likely to have hypertension, hypercholesterolemia, and diabetes compared to NHWs.<sup>19</sup> In a Mexican registry of more than 1000 patients enrolled with a first stroke in 59 hospitals throughout the country, a high prevalence of hypertension (66%) and diabetes (35%) was noted.<sup>20</sup> However, there are limited data on the direct comparison of vascular risk factors among different Hispanic subgroups. The Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA)<sup>21</sup> analyzed vascular risk factors among Hispanics 45 to 84 years of age who were free of clinical disease, of which 56% were Mexican Americans, 12% Dominicans, 14% Puerto Rican, and 18% from other Latin American countries. While blood pressure, glucose, and LDL levels were similar across all groups, Mexican Americans had higher triglyceride levels and a greater frequency of metabolic syndrome, as well as higher levels of subclinical atherosclerotic disease (coronary and thoracic calcium and carotid intima media thickness).

The greater prevalence of diabetes in Mexicans in our study is not surprising and has been described before, both in Mexico<sup>22</sup> and the United States.<sup>23</sup> The age-adjusted ratio of diabetes in Mexican Americans is 1.9 compared to NHWs.<sup>24</sup> Supporting our findings of different rates of diabetes across different Hispanic populations, the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study, a cross-sectional population-based study conducted in 7 Latin American cities, found that diabetes and the metabolic syndrome were more prevalent in Mexico City compared to other South American cities.<sup>25</sup> Acculturation has been associated with a greater risk of diabetes; interestingly, this has affected Hispanics of non-Mexican origin to a larger extent than those of Mexican origin living in the United States.<sup>26</sup> It should be noted that most Caribbean Hispanics in our study are foreign born and therefore exhibit less acculturation than in other reports.

The greater prevalence of dyslipidemia in our study is also intriguing. Additional analysis is required to compare other lipid fractions across both groups. There are few comparative data on lipid profiles within diverse Hispanic groups. In the CARMELA study, wide variations of lipid profiles were noted across Latin America.<sup>27</sup> Similarly, in MESA, Mexican Americans had similar LDL levels compared to Dominicans and Puerto Ricans, but higher triglyceride levels.<sup>21</sup>

Similar blood pressures<sup>21</sup> and frequency of hypertension<sup>28</sup> have been reported across different stroke-free Hispanic groups in the United States. However, low-renin essential hypertension and low responsiveness to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) as monotherapy has been reported in Caribbean Hispanics,<sup>29</sup> while an excellent response to ACE-Is has been noted in Mexicans.<sup>30</sup> Whether African admixture in Caribbean Hispanics<sup>31</sup> contributes to a differential response to antihypertensive therapy in the presence of a United States-based diet needs to be examined.

The causes of the differences in vascular risk factors are complex and beyond the scope of this discussion. Obesity, an unhealthy diet and physical inactivity, greater gestational diabetes and prenatal exposure to hyperglycemia, genetic predisposition,<sup>32</sup> socioeconomic differences,<sup>33</sup> and acculturation<sup>25</sup> have been invoked as contributing factors. However, it is clear that certain vascular risk factors have a greater impact on vascular disease in diverse populations,<sup>21</sup> such as diabetes and intracranial atherosclerotic disease in Hispanics<sup>34</sup>—although the differential impact of these factors on end-organ injury may be difficult to discern across Hispanic populations.<sup>35</sup> The genetic determinants of risk by Hispanic subgroup need to be further elucidated.

Stroke subtype differences were observed in our study. Such differences may be a result of referral patterns at each institution. However, given the greater prevalence

of hypertension in Miami, it is interesting that the proportion of intracerebral hemorrhages was similar for both groups. Other hospital-based series in South America have reported that intracerebral hemorrhages account for 25.9% to 46% of all stroke admissions,<sup>36</sup> greater than the proportion reported in our series. Whether this is related to a greater incidence of hemorrhagic stroke or a difference in hospitalization rates for milder ischemic strokes in Latin America cannot be discerned from these data. CVT is the least common form of acute cerebrovascular disease. However, in Mexico, hospital-based series have reported that the prevalence of CVT ranges from 0.43% to 8%. The first Mexican multicenter registry found that the relative frequency of CVT in hospitalized Mexican stroke patients, compared to other international registries, is higher than previously thought.<sup>37</sup> Most of the cases were associated with puerperium, followed by oral contraceptive use and pregnancy. Although speculative, many cases in Mexico may be explained by poor care during pregnancy and childbirth. The differences noted in cardioembolic and cryptogenic proportions, despite similar algorithms for evaluation of stroke patients, is probably related to a greater frequency of AF in Miami. In the United States, minorities, and in particular African Americans, have less awareness of the diagnosis of AF than NHWs.<sup>38</sup> Whether this is the explanation for the differences noted in our data is unknown. It is also possible that differences in ascertainment criteria by investigators at each institution result in the differences in cryptogenic and cardioembolic strokes in both cohorts. Finally, we found similar stroke severity in both groups. This should be considered in light of the consent process in Miami that may have excluded more severely affected cases.

Our study has certain limitations. First, we have included discrete data from single large institutions in each city. That the NINN in Mexico City does not reflect the preponderance of stroke care in Mexico is evident by reviewing a hospitalized stroke surveillance study in the northern Mexican state of Durango, where in spite of similar admission NIHSS scores (median 11), hospital mortality was 39%.<sup>39</sup> Second, the referral patterns and differences in the inclusion process in the registry at each institution may contribute to the differences in the stroke subtypes and other demographic factors. Moreover, not all admitted stroke patients were included in the Miami registry, because it required signed consent; this resulted in the inclusion of about two-thirds of ischemic strokes, three quarters of TIAs, and half of ICHs in Hispanic patients, and it is likely that more severe patients were excluded in Miami. Lastly, subarachnoid hemorrhage was not included in either registry.

In conclusion, this study contributes to the understanding of stroke in Hispanics by exploring some of the differences in the frequency of stroke risk factors and subtypes among 2 thoroughly evaluated Hispanic groups. Our re-

sults indicate significant differences in vascular risk factors across different Hispanic stroke populations, with greater hypertension and dyslipidemia in a predominantly Caribbean Hispanic group and more diabetes in a Mexican Mestizo population. These findings underlie the heterogeneity of the Hispanic ethnic group. Our data may be useful for researchers planning cross-national studies of acute stroke. Future studies are needed to clarify the relative contribution of genetic and environmental disparities among Mexican and Caribbean Hispanics in relation to stroke risk and stroke etiology. Further understanding of these differences will help design tailored education and prevention programs in specific communities with the goal of improving stroke disparities in minorities.<sup>12</sup>

### References

- Mathers CD, Boerma T, Fat DM. Global and regional causes of death. *Br Med Bull* 2009;92:7-32.
- Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) web site. Principales causas de mortalidad general, 2008. Available from: <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad>. Accessed March 1, 2012.
- Miniño AM, Xu J, Kochanek KD. Deaths: Preliminary data for 2008. *Natl Vital Stat Rep* 2010;59:1-14.
- Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction. The American Heart Association's strategic impact goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
- Carandang R, Seshadri S, Beiser A, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years. *JAMA* 2006;296:2939-2946.
- Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981-2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004;363:1925-1933.
- US Census web site. National Population Projections, released 2008 (based on Census 2000). Available from: <http://www.census.gov/population/www/projections/summarytables.html>. Accessed March 1, 2012.
- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121:e46-e215.
- Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic whites: The Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *Am J Epidemiol* 2004;160:376-383.
- Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, et al. Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: The Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 1998;147:259-268.
- US Census Bureau web site. State & county QuickFacts. Available from: <http://quickfacts.census.gov/qfd/states/00000.html>. Accessed March 1, 2012.
- Cruz-Flores S, Rabinstein A, Biller J, et al. Racial-ethnic disparities in stroke care: The American experience: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2091-2116.
- US Census Bureau web site. State & county QuickFacts. Miami-Dade County, Florida. Available from: <http://>

- quickfacts.census.gov/qfd/states/12/12086.html. Accessed March 1, 2012.
14. US Census Bureau web site. 2010 American community survey. Available from: <http://factfinder2.census.gov>. Accessed March 1, 2012.
  15. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST, Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
  16. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, et al. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke: Implications for clinical trials. The TOAST Investigators. *Neurology* 1993;43:1021-1027.
  17. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN. Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Arch Neurol* 1989;46:660-662.
  18. Uchino K, Risser JM, Smith MA, et al. Ischemic stroke subtypes among Mexican Americans and non-Hispanic whites: The BASIC project. *Neurology* 2004;63:574-576.
  19. White H, Boden-Albala B, Wang C, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: The Northern Manhattan Study. *Circulation* 2005;111:1327-1331.
  20. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, et al. Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: The PREMIER study. *Rev Neurol* 2010;51:641-649.
  21. Allison MA, Budoff MJ, Wong ND, et al. Prevalence of and risk factors for subclinical cardiovascular disease in selected US Hispanic ethnic groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2008;167:962-969.
  22. Meaney E, Lara-Esqueda A, Ceballos-Reyes GM, et al. Cardiovascular risk factors in the urban Mexican population: The PRIMEX study. *Public Health* 2007;121:378-384.
  23. Cowie CC, Rust KE, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009;32:287-294.
  24. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2009: With special feature on medical technology. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2010. Table 51.
  25. Schangrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al. CARMELA: Assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008;121:58-65.
  26. Kandula NR, Diez-Roux AV, Chan C, et al. Association of acculturation levels and prevalence of diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2008;31:1621-1628.
  27. Vinuela R, Boissonnet CP, Acevedo M, et al. Dyslipidemia in seven Latin American cities: CARMELA study. *Prev Med* 2010;50:106-111.
  28. Crespo CJ, Loria CM, Burt VL. Hypertension and other cardiovascular disease risk factors among Mexican Americans, Cuban Americans, and Puerto Ricans from the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep* 1996;111:7-10.
  29. Laffer CL, Elijovich F. Essential hypertension of Caribbean Hispanics: Sodium, renin, and response to therapy. *J Clin Hypertens* 2002;4:266-273.
  30. Alcocer L, Novoa G, Sotres D. Meta-analysis of three trials with quinapril in the treatment of mild-to-moderate hypertension in the Mexican population. *Clin Ther* 1995;17:552-560.
  31. Cintado A, Companioni O, Nazabal M, et al. Admixture estimates for the population of Havana City. *Ann Hum Biol* 2009;36:350-360.
  32. Martorell R. Diabetes and Mexicans: Why the two are linked. *Prev Chronic Dis* 2005;2:A04.
  33. Mensah GA, Mokdad AH, Ford ES, et al. State of disparities in cardiovascular health in the United States. *Circulation* 2005;111:1233-1241.
  34. Rincon F, Sacco RL, Kranwinkel G, et al. Incidence and risk factors of intracranial atherosclerotic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:65-71.
  35. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, et al. Common carotid artery intima-media thickness: The Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study results. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:43-50.
  36. Saposnik G, Del Brutto OH, Iberoamerican Society of Cerebrovascular Diseases. Stroke in South America: A systematic review of incidence, prevalence, and stroke subtypes. *Stroke* 2003;34:2103-2107.
  37. Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of cerebrovascular disease: The RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;21:395-400.
  38. Meschia JF, Merrill P, Soliman EZ, et al. Racial disparities in awareness and treatment of atrial fibrillation: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke* 2010;41:581-587.
  39. Cantú-Brito C, Majersik JJ, Sánchez BN, et al. Hospitalized stroke surveillance in the community of Durango, México: The brain attack surveillance in Durango study. *Stroke* 2010;41:878-884.



## Case Report

## Conservative treatment of a ruptured inflammatory infectious aneurysm caused by neurocysticercosis

Juan Manuel Marquez-Romero<sup>a,\*</sup>, Juan Manuel Santana-López<sup>b</sup>, Dulce Anabel Espinoza-López<sup>b</sup>, Fernando Zermeño<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurologic Endovascular Therapy, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City, Mexico

<sup>b</sup> Department of Neurology, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Mexico City, Mexico

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 2 March 2011

Received in revised form 6 December 2011

Accepted 31 December 2011

Available online 26 January 2012

## Keywords:

Neurocysticercosis  
Inflammatory aneurysm  
Treatment

### 1. Introduction

Intracranial infectious aneurysms (IIA) have been histologically proven to result from neurocysticercosis vasculitis [1]. The subarachnoid inflammatory exudate of the cysts produces endarteritis, which may then lead to aneurysm formation and rupture. Due to their rarity, cases of IIA usually are diagnosed following a devastating hemorrhage.

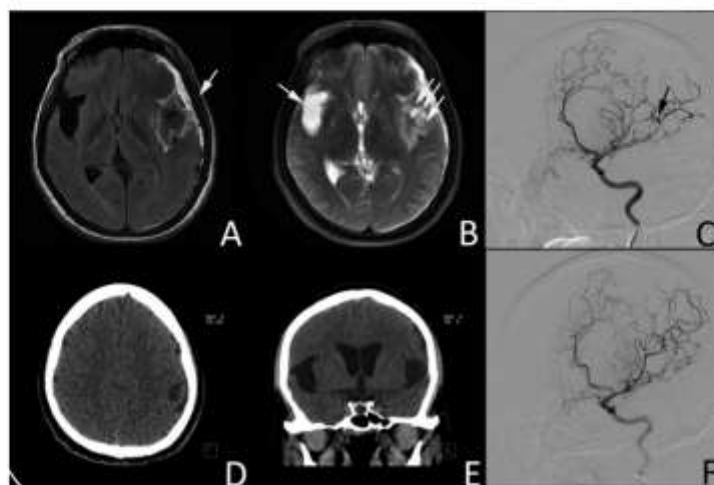
### 2. Case report

A 38-year-old male from rural Mexico presented to a primary care clinic reporting the sudden onset of a headache. The headache was accompanied by nausea, photophobia, and an increase in pain with movement. Meningism was not registered in this patient. During observation at the clinic, the patient presented tonic-clonic seizures, and intravenous (IV) phenytoin was started. A non-contrast CT scan was obtained that showed subarachnoid hemorrhage (SAH) with a thick clot in the left sylvian fissure in addition to multiple hypodense rounded features occupying all major subarachnoid cisterns. Thirty-six hours after onset of the headache, the patient had a right upper limb partial motor seizure with secondary generalization. During the postictal period, the

patient was observed to exhibit upper limb motor deficit and aphasia that did not improve, resulting in the referral to our hospital. On arrival, the patient scored a seven on the NIH Stroke Scale (NIHSS), and magnetic resonance (MR) showed multiple hypointense subarachnoid features consistent with racemous cysticerci, and a large perisylvian hematoma (Fig. 1A and B). Transcranial Doppler ultrasound (TCD) demonstrated 161 m/s mean velocities in the left middle cerebral artery without any other abnormality. The patient was treated with IV dexamethasone (24 mg/day). The presence of intracranial mass prevented CSF examination prior to the start of treatment. Cerebral angiogram demonstrated a saccular aneurysm dependent of M3 segment (Fig. 1C). A presumptive diagnosis of intracranial IIA was made, and the patient was treated with a combination of anti-parasitic therapy (Albendazol, 30 mg/kg/7 days) and adjuvant steroids without any surgical or endovascular intervention. Serial TCD were used to evaluate the response to the anti-parasitic therapy. The mean velocities in MCA were normal prior to the start of albendazole treatment and remained normal for the entire course of the hospital stay. The motor deficit and aphasia gradually improved. An examination of the CSF 12 days after SAH showed that it was normal and negative for neurocysticercosis (NCC) by ELISA and HP10 antigen detection. Oral prednisone (1 mg/kg) was substituted for the IV dexamethasone following the completion of the anti-parasitic therapy. The patient was discharged from hospital 20 days after admission with a mild upper limb motor deficit (4/5) and mild aphasia (NIHSS score of three); the modified Rankin scale (mRS) at discharge was 1. Clinical follow-up was performed at 7 days, 1 and 2 months. Angiographic control at two months showed the disappearance of the aneurysm

\* Corresponding author at: Department of Neurologic Endovascular Therapy, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Av. Insurgentes Sur # 3877, Col. La Fama, 14260, México City, México. Tel.: +52 56 06 38 22x1022.  
E-mail address: [scint1st@gmail.com](mailto:scint1st@gmail.com) (J.M. Marquez-Romero).





**Fig. 1.** (A) Axial T1-weighted magnetic resonance image showing subacute subarachnoid hemorrhage in the left sylvian fissure (white arrow). (B) Multiple rounded hyperintense images consistent with cysticercal cysts can be observed occupying the main subarachnoid cisterns (white arrows). (C) Selective injection of the left internal carotid artery (oblique view) showing the M3 aneurysm (black arrow) and segmental narrowing of the parent vessel. (D and E) A 2-months-follow-up, non-contrast, computed tomographic scan of the brain. The coronal view shows a decrease in the size of the cysticercal cysts within the sylvian fissures and the resolution of the hematoma. The axial image depicts a small left parietal infarct. (F) A 2-months-follow-up selective injection of the left internal carotid artery (oblique view) shows disappearance of the aneurysm.

(Fig. 1F). Prednisone was gradually tapered starting at 2 months, without any complications; the mRs at this point was one. A substantial decrease in the size of the cysts and a small left parietal infarct zone were noted on control non-contrast CT scan (Fig. 1D and E) at 3 months following the onset of symptoms. The patient is receiving long-term phenytoin therapy (100 mg/TOD).

### 3. Discussion and conclusion

Only three previous cases of subarachnoid hemorrhage secondary to the rupture of IIA related to NCC have been reported [1–3], additionally, one case of unruptured inflammatory aneurysm has been published [4]. As in these previous reports, the location of the aneurysm in the case reported here was distal to its parent vessel. Although distal MCA saccular aneurysms can develop spontaneously, the neuroimaging of this case shows clear evidence of a spatial and temporal relationship of the aneurysm to the subarachnoid blood and the NCC lesions such that causality could be assumed in the genesis of the aneurysm despite the fact that no histological confirmation was obtained as in previously reported cases. The clinical and neuroradiological response to anti-parasitic and steroid therapy in this patient further supports the etiologic weight of the cysts as agents for the aneurysm formation and rupture.

This case shows that conservative management of these unusual lesions is not only possible but is also capable of producing very good clinical outcomes as long as several conditions are met: careful clinical assessment, serial invasive/noninvasive neuroimaging vigilance, and surgical/neurointerventional personnel availability. Therapeutic options for this patient include the following: surgical clipping or clipping of the parent vessel, which carries risks of infarct and/or rupture, or an attempt to embolize the lesion intravascularly with uncertain results due to the technical difficulty in addressing distal vessels and the high risk of rupture or iatrogenic embolization. In a recent review on the treatment of IIA, 45% of patients underwent traditional surgical intervention and 17% endovascular intervention, while 36% were treated with

antimicrobial therapy alone [5]. Although the other reported cases of subarachnoid hemorrhage secondary to the rupture of IIA related to NCC were treated using invasive techniques, in our present case, a decision was made by consensus among the neurology, neurosurgery and endovascular therapy departments to only treat the patient with antibiotics and steroids based on the good clinical status of the patient and the close monitoring available at our center, which included both clinical and TCD monitoring. To date, current consensus guidelines for the medical treatment of NCC do not contain a recommendation for the adequate treatment of inflammatory aneurysms, and all of the previously reported patients received surgical treatment (i.e., clipping of proximal artery, or wrapping, clipping or trapping of the aneurysm, each of which was carried out in one case); furthermore, as far as we are aware, conservative treatment of a NCC related IIA had never been attempted before. Due to the rarity of this entity, it is very difficult to establish a treatment recommendation; therefore, treatment decisions must be individualized according to patient characteristics and available resources at the treating center.

### Competing interest

None declared.

### References

- [1] Kim IY, Kim TS, Lee JH, Lee MC, Lee JK, Jung S. Inflammatory aneurysm due to neurocysticercosis. *J Clin Neurosci* 2005;12(5):585–8.
- [2] Soto-Hernandez JL, Andrade SG, Rojas-Echeverri LA, Teseria F, Romero. Subarachnoid hemorrhage secondary to a ruptured inflammatory aneurysm: a possible manifestation of neurocysticercosis: case report. *Neurosurgery* 1996;38:197–200.
- [3] Huang PP, Choudhri HF, Jallo G, Miller DC. Inflammatory aneurysm and neurocysticercosis. Further evidence for a causal relationship? Case report. *Neurosurgery* 2000;47:466–8.
- [4] Zee CS, Segali HD, Miller C, Tsai FY, Teal JS, Hieshima G, et al. Unusual neuro-radiological features of intracranial cysticercosis. *Radiology* 1980;137:397–407.
- [5] Ducroet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Narula R, Grobelny BT, Gorski J, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010;33(1):37–46.

# Cerebrovascular Complications of Neurocysticercosis

Juan Manuel Marquez, MD and Antonio Arauz, PhD

**Background:** It is well established that several infectious diseases can directly lead to ischemic or hemorrhagic stroke. Neurocysticercosis (NCC), caused by infection of the human central nervous system with the parasite *Taenia solium*, is recognized as an important public health problem in developing countries. The clinical manifestations of NCC are nonspecific and varied depending on the number and topography of lesions. Cerebrovascular disease is a relatively common but under-recognized complication of NCC; published data indicate that the incidence of stroke is between 4% and 12% in patients with NCC, depicting a clear relationship among these 2 pathologies.

**Review Summary:** We review the cerebrovascular complications of NCC including the possible role of NCC as a cerebrovascular risk factor, including epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management of the cerebrovascular complications derived from cysticercal infarction and those associated with the use of anticysticercal drugs. Common and uncommon clinical manifestations, localization of stroke, and associated syndromes are discussed along with their prognostic significance.

**Conclusions:** Although an underrecognized cause of stroke, present preponderantly in undeveloped countries, NCC still causes significant incapacity and even death in young patients suffering from stroke in the absence of cerebrovascular risk factors; hence, neurologists should become familiar with this potential complication.

**Key Words:** neurocysticercosis, cerebrovascular disease, cysticerci

(*The Neurologist* 2012;18:17–22)

## EPIDEMIOLOGY OF CYSTICERCOSIS AND NEUROCYSTICERCOSIS

Cysticercosis (CC) is endemic in undeveloped countries of Africa, Asia, and America. In developed countries, immigrants account for the major proportion of cases. Seroprevalence studies indicate high rates of exposure to the causative parasite in several Asian countries (Vietnam, China, Korea, and India), with rates ranging from 0.02% to 12.6%.<sup>1</sup> Data from Africa are scarce and, where available, show CC as one of the major public health problems in the region, with very high prevalence being anticipated in most of the pig-raising regions of the continent.<sup>2</sup> In Latin America (LA), within a population at risk for CC of 75 million, there are an estimated 400,000 people with symptomatic CC.<sup>3</sup> The seroprevalence in LA ranges from 3% to 20% (5% to 24% in Peru and 3.7% to 12% in Mexico), with the higher numbers coming from rural

locations.<sup>4</sup> Within these 3 endemic regions, neurocysticercosis (NCC) is well documented as the main cause of adult epilepsy.<sup>5</sup> In the developed world, CC, although not as common as in undeveloped countries, is now recognized as a cause of disease. The incidence seems to be increasing across Europe, particularly in Spain and Portugal.<sup>6–8</sup> In North America, the prevalence of NCC is also increasing, especially in the southwest United States,<sup>9</sup> where it is well established that there is close, ongoing contact with disease-endemic villages in rural LA, even among urban immigrants and natives.<sup>10</sup> This migrational phenomenon explains why there are currently more cases of imported NCC in the United States than in all other developed countries combined.<sup>11</sup>

Finally, in HIV-infected individuals, the estimated seroprevalence of CC is 5%, although higher rates are inferred because accurate serological diagnosis of NCC in HIV is difficult due to deranged immunological responses in the HIV-infected patients.<sup>12</sup>

## STROKE AND NCC

In large series of patients with NCC, the incidence of stroke varied between 4% and 12%. In a case-control study, Alarcon et al<sup>13</sup> reported NCC in 19 of 165 (12%) stroke patients under 65 years of age. The same group found NCC in 31 of 420 stroke patients (7.3%); in this series, 83% of the patients with NCC-related stroke were  $\leq 65$  years. In 25 HIV-infected patients with stroke, 1 patient (4%) exhibited evidence of NCC; nevertheless, due to the preponderance of other mechanisms explaining stroke in HIV-infected patients, NCC is probably underdiagnosed in this population.<sup>14</sup>

Stroke has been reported in 4% to 6% of patients with any type of active NCC. Cantú et al<sup>15</sup> found stroke in 6.2% (65) of 1034 patients with symptomatic NCC in a consecutive case series. In the United States, in a series of 238 cases with symptomatic NCC, stroke was documented in 10 (4.2%) patients.<sup>16</sup>

## PATHOPHYSIOLOGY

Several infectious diseases can directly lead to ischemic or hemorrhagic stroke. The complex pathophysiologic links between stroke and infection are of major importance and a recent topic of study.<sup>17</sup> There are a number of mechanisms through which infections can lead to stroke, commonly divided into direct and indirect mechanisms. The evidence described below supports the notion that indirect mechanisms are principally implicated in the pathophysiology of stroke in NCC.

Although cysticerci commonly reach their mature size within weeks of infection, symptoms are uncommon during this initial period; in fact, there is typically a period varying from months to several years between exposure and symptoms.<sup>18</sup> This time pattern is applicable to all clinical manifestations of cysticercal infection of the central nervous system (CNS), including stroke.

From the Stroke Clinic, National Institute of Neurology and Neurosurgery Manuel Velasco Suárez, México City, México.

The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Antonio Arauz, PhD, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes sur 3877, Colonia la Fama, México, D.F., CP 14269. E-mail: arauz@prodigy.net.mx; antonio.arauz@prodigy.net.mx.

Copyright © 2012 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 1074-7931/12/1801-0017

DOI: 10.1097/NRL.0b013e31823d7a80

Cysticerci are able to manipulate the host immune system into supporting its survival by releasing into its environment products such as anti-inflammatory prostaglandins and proteases that degrade interleukins (ILs) and immunoglobulins.<sup>19</sup> Metacestodes in general are also capable of releasing a low-molecular-weight molecule that can diminish the production of IL-2 and IL-4 in CD8<sup>+</sup> cells, and of interferon- $\gamma$  in CD4<sup>+</sup> cells.<sup>20</sup> In addition, viable cysticerci with no signs of inflammatory infiltrate have been found on autopsy in individuals who died of neurological diseases other than NCC.<sup>21</sup> These facts support the notion that clinical manifestations result not from the parasitic infection per se but rather from the host response.

Once the parasite dies, its ability to control the host response is lost and a vigorous inflammatory response is unleashed, leading to inflammation of the surrounding tissues (brain parenchyma, meninges, and blood vessels). This process is mostly produced by mononuclear cells and, when adequately moderated, leads to progressive fibrosis and calcification of the parasite. Nevertheless, when inappropriately severe, the host response can lead to disastrous complications, such as stroke.

#### CYSTICERCAL ARTERITIS

The reactive local inflammatory process from the host produces arachnoiditis and is associated with edema, gliosis, and exudate formation in the subarachnoid space composed of collagen fibers, lymphocytes, giant multinucleated cells, eosinophils, and hyalinized parasite membranes.<sup>22</sup> Pathological analysis had demonstrated inflammatory arteriopathy in all vessels adjacent to the degenerating parasite that can spread to the circle of Willis vessels, with the subsequent invasion of the vessel walls by inflammatory cells, resulting in an occlusive endarteritis characterized by thickening of the adventitia, fibrosis of the media, and endothelial hyperplasia.<sup>23,24</sup> This inflammatory arteriopathy, termed cysticercal arteritis, causes severe endothelial disruption that can produce edema, thrombosis, and the formation of fusiform pseudoaneurysms by weakening of the vessel wall.<sup>25</sup> Cysticercal arteritis is commonly a small-caliber to medium-caliber arteritis and affects nearly 50% of patients with arachnoiditis. The most commonly affected vessel is the middle cerebral artery.<sup>26</sup> Cysticercal arteritis alone, regardless of the presence of stroke, is present in 6.3% of patients with symptomatic NCC.<sup>15</sup>

#### NCC AS A RISK FACTOR FOR STROKE

NCC has previously been identified as a risk factor for stroke mainly in young people,<sup>13</sup> but this assumption comes from case series of stroke patients. In contrast, asymptomatic NCC documented in large, imaging-based prevalence studies indicates this association is rare. In a study involving 10,350 Indian patients who underwent magnetic resonance imaging (MRI), stroke was diagnosed in 515, of whom only 2 patients (0.4%) had asymptomatic NCC.<sup>27</sup> In another study performed in Brazil among 2554 neurological patients who underwent brain computed tomographic scan, NCC was present in 236 patients, of whom 14 patients (0.5%) had stroke. Thus, the coexistence of NCC in stroke patients may be an incidental finding, especially in patients coming from high-prevalence areas, and may not imply any association.<sup>28,29</sup> In conclusion, even among young patients with stroke, it is advisable to perform a complete investigation in all patients with otherwise unexplained stroke and NCC. More than a risk factor, it seems to be an association between NCC and stroke, but a

prospective study with matched controls would be necessary to completely validate this conclusion.

#### CHARACTERISTICS OF THE CYSTICERCAL CAUSING STROKE

##### Inactive NCC

Cysticerci in the CNS can cause symptoms even when they are inactive or dead; inactive infection refers to cases in which there is no longer evidence of either a viable or a degenerating parasite but only the residua of prior infection and the host response. The most common form of inactive infection is parenchymal calcifications. Inactive forms of NCC have never been associated in isolation with stroke, but they can accompany active forms.<sup>30</sup>

##### Active NCC

Active forms of NCC are the ones directly implicated in the pathogenesis of stroke. Although some investigators reserve the term active NCC for infection with viable (alive) cysticerci only,<sup>31,32</sup> it is more accurate according to the pathogenesis to include both viable and degenerating cysticerci in this category.<sup>18</sup> Active infection should be further classified based on the distribution and location of the cysticerci. Widespread distribution of cysticerci across several cisterns (commonly basal) or convexity regions over a number of cerebral lobes is termed diffuse NCC, whereas confinement to a single intracranial localization is called focal NCC. This distribution pattern has implications for the type of complication arising from NCC and its prognosis.<sup>33</sup> Subarachnoid cystic forms are by far the most common NCC form associated with stroke, present in about 90% of the cases. Specific details noted in descriptive series<sup>13,15</sup> are the concomitant observation of calcified forms in 30% to 50% of the cases and the close spatial relationship of the cyst with respect to the ischemic area in 70% to 92% of the cases. Single gigantic cystic forms or focal racemous forms can also be implicated in CNS symptomatology, usually causing compressive symptoms but rarely stroke.

#### NCC-RELATED STROKE SYNDROMES

The type and localization of the cerebrovascular complications of NCC are closely related to the distribution of cysticerci and to the severity of accompanying arteritis. Attempts have been made to classify patients according to these parameters.<sup>15</sup> One pragmatic approach is to distinguish 2 main groups of patients with stroke and NCC: those with focal and those with diffuse NCC. Patients with either affectionation can then be further classified as having small vessel involvement (as evidenced by normal angiographic findings) or large vessel involvement (angiographic or transcranial Doppler (TCD) evidence of occlusion or narrowing of intracranial arteries). This classification produces 4 main categories of stroke patients with NCC: focal NCC with small vessel involvement, diffuse NCC with small vessel involvement, focal NCC with large vessel involvement, and diffuse NCC with large vessel involvement. The stroke syndrome at presentation will vary according to the patient's subgroup.

Even though data are scarce, it is widely accepted that small vessel involvement is the most common modality of cysticercal arteritis, as it is present in 30% to 56% of all patients with stroke.<sup>13,15</sup> Among those patients with focal NCC and small vessel involvement, the usual manifestation will be lacunar infarct.<sup>34</sup> The clinical syndrome will range from asymptomatic infarct and cerebral infarction with transient

symptoms<sup>15</sup> to a classic lacunar syndrome, such as pure motor hemiparesis,<sup>35,36</sup> sensorimotor hemiparesis<sup>36</sup> or ataxic hemiparesis,<sup>36</sup> or an alternate syndrome, such as the Wallenberg syndrome.<sup>37</sup> A single cyst is the cause of the infarct in nearly 90% of the patients with focal NCC and small vessel involvement. Clinical presentation in patients with diffuse NCC and small vessel involvement can also present with asymptomatic infarcts (usually deep and bilateral) but can also present with more severe complications, such as coma, hemihypesthesia, hemidysesthesia, or visual symptoms, all due to thalamic infarction.<sup>38</sup>

Large vessel involvement associated with focal or diffuse NCC predisposes to a more severe clinical manifestation. Cortical or mixed corticosubcortical infarction is present in about 16% to 43% of patients with NCC-related stroke. Occlusion of major intracranial arteries as evidenced by any imaging modality reveals focal NCC in almost every case, with the parasites in close spatial relation with the affected vessel. In nonendemic settings, there are several case reports of large-vessel NCC-related stroke with involvement by vessel as follows: 11 cases with middle cerebral artery (MCA) occlusion,<sup>39-41</sup> 2 cases with bilateral MCA occlusion,<sup>42,43</sup> 2 cases with internal carotid artery (ICA) occlusion,<sup>44,45</sup> and 1 case of anterior cerebral artery occlusion.<sup>46</sup>

#### TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

Transient focal neurological symptoms have long been acknowledged<sup>47</sup> to occur in NCC patients. When described, a vascular origin has been commonly attributed for these symptoms,<sup>15</sup> and their estimated prevalence among NCC-related stroke patients is 35%. However, in the light of newer knowledge of the immune-inflammatory response that underlies symptomatic NCC<sup>48</sup> and the heterogeneous pathogenic mechanisms of NCC, it is now more accurate to say that NCC may cause neurological dysfunction that merely resembles transient ischemic attack but is more likely related to other mechanisms resulting from the cyst presence in the CNS or from the host response to degenerating parasites.<sup>49</sup> These mechanisms may include tumor-like transient symptoms due to a large cyst or mass of cysts acting as a space-occupying lesion,<sup>50</sup> an epileptic or postepileptic symptom, a manifestation of brain edema or signs of transient vasoconstriction.<sup>51</sup>

#### HEMORRHAGIC STROKE

The association between hemorrhagic stroke and NCC is only anecdotal. In the series of Alarcon et al,<sup>13</sup> only 1 case of intracystic hemorrhage was present. More recently, another intracystic hemorrhage was reported along with 1 lenticulocapsular hemorrhage around a large cystic lesion.<sup>52</sup> The scarcity of data regarding hemorrhagic stroke make it difficult to establish a definitive association between these 2 pathologies.

A clear relationship can be established between NCC and the formation of inflammatory aneurysms with subsequent subarachnoid hemorrhage (SAH). Thus far, only 3 cases of SAH secondary to the rupture of an inflammatory aneurysm caused by NCC have been described in the literature<sup>53-55</sup>; 2 more cases of SAH have been associated with SAH but with no aneurysm present,<sup>56</sup> and, 1 case of unruptured inflammatory aneurysm that was resolved adequately by surgical clipping has been published.<sup>57</sup> Despite the very few cases supporting a causal relationship, the fact that inflammatory aneurysms caused by NCC share some common characteristics with inflammatory aneurysms due to other causes (location at distal intracranial arteries, not at bifurcations, and fusiform in

shape,<sup>58</sup>) along with histopathologic confirmation in aneurysm specimens of infiltration with leukocytes causing inflammatory changes in all layers of the vessel but more prominent in the outer adventitial layer, provide moderate support for the pathologic role of NCC in the development and rupture of intracranial aneurysms.<sup>55</sup> Of the 4 inflammatory aneurysms associated with NCC, 3 were located on a distal branch of the MCA and the other one was located on a distal branch of the anterior inferior cerebellar artery. Two of the aneurysms were fusiform. The usual treatment is with surgical clipping and must include the elimination of the aneurysmal segment of the parent vessel from the circulation. Treatment of NCC-related aneurysms is more difficult because the wall of the aneurysm and the parent vessels are very friable, making the possibility of intraoperative rupture higher.<sup>59</sup>

#### STROKE RELATED TO THE USE OF ANTIPARASITIC DRUGS

The utility of anticysticercal drug therapy still is a matter of debate.<sup>60,61</sup> Opponents argue that its effectiveness is possibly only a reflection of the natural course of the disease. Even if cysticercal lesions are left untreated, they either disappear spontaneously or calcify. Anticysticercal therapy, on the other hand, is potentially risky, as it may aggravate cerebral edema and arteritis, resulting in stroke. Thus far, few case reports are published describing such an outcome. In 1 series, 10 of 65 (15%) cases were related to the use of antiparasitic drugs.<sup>15</sup> Bang et al<sup>62</sup> reported a case of a massive hemispheric stroke with ICA occlusion after the administration of praziquantel. In this case, despite the fact that marked eosinophilia and hydrocephalus were present, no corticosteroid therapy was used.<sup>63</sup> More recently, another case was published in relation to the use of albendazol in which dexamethasone was administered for 8 days, and after being asymptomatic for 2 weeks, the patient developed a large MCA infarct.<sup>64</sup> Today, to minimize the risk of ischemic stroke, concomitant corticosteroids are routinely administered.<sup>65</sup> In addition, doubts have been expressed over whether anticysticercal therapy really affects long-term clinical outcomes (eg, control of seizure and possibility of a seizure-free state after discontinuation of antiepileptic drugs).<sup>66</sup> Thus far, definite evidence is lacking, and there is an urgent need for a well-planned, placebo-controlled study.<sup>67</sup>

#### ACCOMPANYING CLINICAL MANIFESTATIONS

Headache is present in 38% to 48% of patients with NCC-related stroke, making it the most common accompanying manifestation. Of note, whenever headache is present, it is associated with focal, not diffuse NCC. Signs and symptoms of intracranial hypertension (present in about 37% of patients) are seen most commonly in patients with diffuse NCC. Other, less common accompanying manifestations are delirium, cranial nerve palsies, cerebellar alteration, and abnormal movements.

#### CEREBROSPINAL FLUID ABNORMALITIES

Cerebrospinal fluid (CSF) alterations have consistently been reported in close relationship with the severity of the cysticercal arachnoiditis, although no cutoff values have been established as indicating prognostic significance. In fact, 11% to 48% of patients will have a normal CSF examination. When abnormal, the typical CSF pattern in a patient with NCC-related stroke shows mild pleocytosis (<200 cells × 10<sup>6</sup>/L) (with eosinophils present in about 50% of abnormal CSF), mildly elevated protein levels (<1 g/dL) and normal or only

slightly low glucose levels. In all 3 of those CSF parameters, the higher abnormal values are usually present in patients with diffuse NCC. Immune reactions to cysticerci are positive in CSF in 45% to 86% of patients.<sup>13,15</sup>

### DIAGNOSIS

The diagnosis of NCC-related stroke is to be suspected in young patients living in endemic areas presenting with a sudden onset neurological deficit and lesions suggestive of NCC on computed tomographic/MRI scans. Neuroimaging is the standard diagnostic method for NCC. In addition, ancillary tests such as CSF should provide evidence of an intrathecal inflammatory process or TCD might show changes suggestive of vasculitis. There is a lack of consensus about whether a diagnosis of NCC-related stroke should be considered in patients with well-defined vascular risk factors (hypertension, diabetes, etc.), but in our opinion, such patients should be excluded because secondary prevention interventions are available for such patients and it would be dangerous not to treat their cerebrovascular symptoms appropriately on the supposition of an infectious origin of the stroke. Table 1 shows proposed diagnostic criteria for NCC-related stroke. Criterion E is added for cases of suspected stroke precipitated by the use of anticysticercal drugs. These criteria are complex and need validation in population-based or hospital-based studies.

### TREATMENT

It is not under the scope of this review to address the management on NCC but only its vascular complications. Adequate reviews on NCC treatment modalities are available elsewhere.<sup>69-70</sup>

Current consensus guidelines on the treatment of NCC<sup>71</sup> do not address the treatment of NCC-related stroke as a specific complication, but high-dose corticosteroids are the primary therapy for cysticercal arteritis. Corticosteroid therapy has an immediate and sustained effect on the inflammatory reaction affecting meninges and blood vessels,<sup>72</sup> with clinical improvement and progressive reduction of abnormal cerebral blood flow velocities.<sup>73</sup> Edema resolution has also been seen after treatment with corticosteroids in cases of non-complicated NCC.<sup>74</sup> Oral prednisone (1 mg/kg) is preferred and should be commenced immediately on diagnosis of NCC-related stroke. An adequate alternative is dexamethasone (16 to 32 mg/d); the duration of this therapy depends on the parasite load and level of inflammation. Auxiliary diagnostic tests, such as repeated lumbar puncture and/or TCD monitoring, are of great aid in determining the extent of inflammation and thus the duration of corticosteroid administration.<sup>75</sup>

**TABLE 1.** Proposed Criteria for NCC-Related Stroke

1. Young patient (<50 y) with no risk factors for cerebrovascular disease
2. NCC diagnosis according to standard criteria<sup>68</sup>
3. Evidence of cysticercal arteritis in ancillary tests
  - CBFV >120 cm/s in the vessel supplying the ischemic region on TCD examination or in any vessel when diffuse NCC is present
  - CSF showing mild pleocytosis (<200 cells × 10<sup>6</sup>/L), mildly elevated protein levels (<1 g/dL) and normal or slightly low glucose levels
- E. Focal deficit appearance in close temporal relationship with the use of anti-parasitic drugs

CBFV indicates cerebral blood flow velocity; CSF, cerebrospinal fluid; NCC, neurocysticercosis; TCD, transcranial Doppler.

In patients with diffuse subarachnoid NCC undergoing anti parasitic treatment, due to the significant risk of neurological deterioration from cysticercal arteritis with subsequent stroke during therapy, the routine use of corticosteroids is recommended.

Surgical intervention is reserved for patients who, in addition to infarction, present with hydrocephalus. The drainage of cerebrospinal fluid through an intraventricular catheter can rapidly lower intracranial pressure and stop further ischemic injury. Hemispherectomy and temporal lobe resection can also be used to control intracranial pressure and prevent herniation among those patients with very large infarctions of the cerebral hemispheres.<sup>76,77</sup>

The benefit of surgery to remove subarachnoid lesions in patients at risk for vascular occlusion is unclear. In a reported case of carotid artery occlusion from NCC, direct surgical excision of a cluster of cysts from around the right ICA in the subarachnoid space was performed.<sup>44</sup> Despite the fact that the ICA was already occluded, the patient had a good outcome.

### PREVENTION

The primary goal in the management of patients with NCC is to recognize those at risk for stroke before the development of neurological deficits. Gadolinium-enhanced MRI can be used to identify patients with extensive inflammatory basal NCC meningitis who may be at increased risk for stroke; also, the increase in cerebral blood flow velocity in these patients above 150 cm/s, as measured by TCD, is considered a marker of high levels of intrathecal ILs<sup>73</sup> and therefore indicates inflammation with increased risk of stroke. These patients should also be considered candidates for treatment with corticosteroids before the initiation of anticysticercal therapy. Unfortunately, an accurate prognostic tool based on clinical or paraclinical parameters is lacking, and the risk of stroke in a given patient with NCC arteritis is impossible to establish on objective grounds. Until new developments in this area are discovered, the identification of patients at risk and the subsequent decision to use corticosteroids are based solely on empirical data, and the best preventive measures available nowadays are the ones aimed at the elimination of the tapeworm infection in pigs and humans, the enhancement of sanitation, and adequate pork meat inspection.<sup>78</sup>

### PROGNOSIS

As with many other issues regarding NCC-related stroke, information about the prognosis of the patients is scarce, but the overall prognosis seems to be linked to the degree of the cysticercal arteritis, the identity, and number of the vessels involved and the age of the patient. Over 90% of the patients in the series of Alarcon et al<sup>13</sup> quickly recovered from their deficits, but they also report 1 death. In the series of Cantú and Barinagarrementeria,<sup>15</sup> clinical outcome was correlated to the degree of arteritis: 69% of patients with focal disease achieved a good clinical outcome. Patients with widespread disease, in contrast, had a poor outcome (60%), including 8 deaths (13%). Once infarction has developed, a degree of disability can be expected. Motor weakness is the most common deficit, but it has a tendency to improve with time, perhaps due to resolution of surrounding edema. On the basis of available data, the prognosis of NCC-related stroke seems to be benign or at least less severe than in stroke due to classic cerebrovascular disease in patients not receiving thrombolysis<sup>79</sup>; however, no studies comparing clinical outcome have been reported. This clinical outcome pattern suggests that the course of disease resembles

that of stroke in young patients, with about 80% of patients achieving a good functional outcome,<sup>80</sup> and is in accordance with the fact that most NCC-related strokes are also present in young people.<sup>13</sup>

### CONCLUSIONS

Cysticercosis, according to the International Task Force for Disease Eradication, is a potentially eradicable disorder.<sup>81</sup> NCC-related stroke is therefore highly susceptible to primary prevention.<sup>82</sup> However, NCC continues to be a poverty-related illness, present preponderantly in undeveloped countries, where it is a valid diagnostic option in congruent epidemiological settings in young patients suffering from stroke in the absence of cerebrovascular risk factors. Though an under-recognized cause of stroke, it still causes significant incapacity and even death; hence, neurologists should become familiar with this potential complication.

Finally, we must acknowledge that there are still great gaps in the knowledge of this pathology, its true role as a risk factor for stroke and the best way to treat it. This lack of knowledge should serve to encourage research on NCC to improve our understanding of this disease and, more importantly, to improve patient management and prognosis.

### REFERENCES

- Rajshekhar V, Joshi DD, Doanh NQ, et al. *Taenia solium* taeniosis/cysticercosis in Asia: epidemiology, impact and issues. *Acta Trop*. 2003;87:53–60.
- Zoli A, Shey-Njila O, Assana E, et al. Regional status, epidemiology and impact of *Taenia solium* cysticercosis in Western and Central Africa. *Acta Trop*. 2003;87:35–42.
- Bern C, Garcia HH, Evans C, et al. Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Infect Dis*. 1999;29:1203–1209.
- Flisser A, Sarti E, Lightowlers M, et al. Neurocysticercosis: regional status, epidemiology, impact and control measures in the Americas. *Acta Trop*. 2003;87:43–51.
- Carpio A, Hauser WA. Epilepsy in the developing world. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:319–326.
- Esquivel A, Diaz-Otero F, Gimenez-Roldan S. Growing frequency of neurocysticercosis in Madrid (Spain). *Neurologia*. 2005;20:116–120.
- Más-Sesé G, Vives-Piñera I, Fernández-Barreiro A, et al. A descriptive study of neurocysticercosis in a tertiary care hospital. *Rev Neurol*. 2008;46:194–196.
- Willingham AL III, Harrison LJ, Fèvre EM, et al. Cysticercosis Working Group in Europe. Inaugural meeting of the Cysticercosis Working Group in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:e2.
- Figuerola JJ, Davis LE, Magalhaes A. Extraparenchymal Neurocysticercosis in Albuquerque, New Mexico. *J Neuroimaging*. 2011;21:38–43.
- De la Garza Y, Graviss EA, Daver NG, et al. Epidemiology of neurocysticercosis in Houston, Texas. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:766–770.
- Wallin MT, Kurtzke JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology*. 2004;63:1559–1564.
- Parja SC, Gireesh AR. A serological study of cysticercosis in patients with HIV. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2009;51:185–189.
- Alarcón F, Vanormelingen K, Moncayo J, et al. Cerebral cysticercosis as a risk factor for stroke in young and middle-aged people. *Stroke*. 1992;23:1563–1565.
- Kumwenda JJ, Mateyu G, Kampondeni S, et al. Differential diagnosis of stroke in a setting of high HIV prevalence in Blantyre, Malawi. *Stroke*. 2005;36:960–964.
- Cantú C, Barinagarrementeria F. Cerebrovascular complications of neurocysticercosis. Clinical and neuroimaging spectrum. *Arch Neurol*. 1996;53:233–239.
- Scharf D. Neurocysticercosis. Two hundred thirty-eight cases from a California hospital. *Arch Neurol*. 1988;45:777–780.
- Manousakis G, Jensen MB, Chacon MR, et al. The interface between stroke and infectious disease: infectious diseases leading to stroke and infections complicating stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9:28–34.
- White AC Jr. Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Annu Rev Med*. 2000;51:187–206.
- Terrazas LI. The complex role of pro- and anti-inflammatory cytokines in cysticercosis: immunological lessons from experimental and natural hosts. *Curr Top Med Chem*. 2008;8:383–392.
- Hernández-Mendoza L, Molinari JL, Garrido E, et al. The implantation of *Taenia solium* metacestodes in mice induces down-modulation of T-cell proliferation and cytokine production. *Parasitol Res*. 2005;95:256–265.
- Ridaura Sanz C. Host response in childhood neurocysticercosis: some pathological aspects. *Childs Nerv Syst*. 1987;3:206–207.
- Alvarez JI, Londoño DP, Alvarez AL, et al. Granuloma formation and parasite disintegration in porcine cysticercosis: comparison with human neurocysticercosis. *J Comp Pathol*. 2002;127:186–193.
- Alvarez JI, Teale JM. Evidence for differential changes of junctional complex proteins in murine neurocysticercosis dependent upon CNS vasculature. *Brain Res*. 2007;1169:98–111.
- Rodríguez-Carbajal J, Del Brutto OH, Penagos P, et al. Occlusion of the middle cerebral artery due to cysticercotic angiitis. *Stroke*. 1989;20:1095–1099.
- Kim IY, Kim TS, Lee JH, et al. Inflammatory aneurysm due to neurocysticercosis. *J Clin Neurosci*. 2005;12:585–588.
- Barinagarrementeria F, Cantú C. Frequency of cerebral arteritis in subarachnoid cysticercosis: an angiographic study. *Stroke*. 1998;29:123–125.
- Azad R, Gupta RK, Kumar S, et al. Is neurocysticercosis a risk factor in coexistent intracranial disease? An MRI based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:359–361.
- Thaler DE, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 16-2002. A 41-year-old woman with global headache and an intracranial mass. *N Engl J Med*. 2002;346:1651–1658.
- Finelli PF. Case 16-2002: neurocysticercosis. *N Engl J Med*. 2002;347:1117.
- Molinari JL, Garcia-Mendoza E, de la Garza Y, et al. Discrimination between active and inactive neurocysticercosis by metacestode excretory/secretory antigens of *Taenia solium* in an enzyme-linked immunosorbent assay. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:777–781.
- Sotelo J, Guerrero V, Rubio F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Arch Intern Med*. 1985;145:442–445.
- Carpio A, Placencia M, Santillán F, et al. A proposal for classification of neurocysticercosis. *Can J Neurol Sci*. 1994;21:43–47.
- Estanol B, Corona T, Abad P. A prognostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:1131–1134.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17(Suppl 1):58–62.
- Barinagarrementeria F, Del Brutto OH. Neurocysticercosis and pure motor hemiparesis. *Stroke*. 1988;19:1156–1158.
- Barinagarrementeria F, Del Brutto OH. Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol*. 1989;46:415–417.
- Napon C, Ouédraogo D, Diallo O, et al. Wallenberg syndrome and neurocysticercosis: about one case in Ouagadougou, Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot*. 2009;102:5–6.
- Finsterer J, Kladossek A, Lubec D, et al. Bilateral thalamic stroke due to neurocysticercosis in a non-endemic area. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11:354–356.
- Rodríguez-Carbajal J, Del Brutto OH, Penagos P, et al. Occlusion of the middle cerebral artery due to cysticercotic angiitis. *Stroke*. 1989;20:1095–1098.

40. Aditya GS, Mahadevan A, Santosh V, et al. Cysticercal chronic basal arachnoiditis with infarcts, mimicking tuberculous pathology in endemic areas. *Neuropathology*. 2004;24:320–325.
41. Jha S, Kumar V. Neurocysticercosis presenting as stroke. *Neurol India*. 2000;48:391–394.
42. terPenning B, Litchman CD, Heier L. Bilateral middle cerebral artery occlusions in neurocysticercosis. *Stroke*. 1992;23:280–283.
43. Levy AS, Lillehei KO, Rubinstein D, et al. Subarachnoid neurocysticercosis with occlusion of the major intracranial arteries: case report. *Neurosurgery*. 1995;36:183–188.
44. McCormick GF, Giannotta SL, Zee C-S, et al. Carotid occlusion in cysticercosis. *Neurology*. 1983;33:1078–1080.
45. Torrealba G, Del Villar S, Tagle P, et al. Cysticercosis of the central nervous system: clinical and therapeutic considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:784–790.
46. Kohli A, Gupta R, Kishore J. Anterior cerebral artery territory infarction in neurocysticercosis: evaluation by MR angiography and in vivo proton MR spectroscopy. *Pediatr Neurosurg*. 1997;26:93–96.
47. Bickerstaff ER. Cerebral cysticercosis: common but unfamiliar manifestations. *BMJ*. 1955;1:1055–1058.
48. Chavarría A, Fleury A, García E, et al. Relationship between the clinical heterogeneity of neurocysticercosis and the immunoinflammatory profiles. *Clin Immunol*. 2005;116:271–278.
49. Del Brutto OH. Cysticercosis and cerebrovascular disease: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:252–254.
50. Oluigbo CO, Choudhari KA, Flynn P, et al. Meningioma presenting with transient ischaemic attacks. *Br J Neurosurg*. 2004;18:635–637.
51. Krakauer JW. The complex dynamics of stroke onset and progression. *Curr Opin Neurol*. 2007;20:47–50.
52. Tellez-Zenteno JF, Negrete-Pulido O, Cantú C, et al. Hemorrhagic stroke associated to neurocysticercosis. *Neurologia*. 2003;18:272–275.
53. Soto-Hernandez JL, Andrade SG, Rojas-Echeverri LA, et al. Subarachnoid hemorrhage secondary to a ruptured inflammatory aneurysm: a possible manifestation of neurocysticercosis: case report. *Neurosurgery*. 1996;38:197–200.
54. Huang PP, Choudhri HF, Jallo G, et al. Inflammatory aneurysm and neurocysticercosis. Further evidence for a causal relationship? Case report. *Neurosurgery*. 2000;47:466–468.
55. Kim IY, Kim TS, Lee JH, et al. Inflammatory aneurysm due to neurocysticercosis. *J Clin Neurosci*. 2005;12:585–588.
56. Arauz A, López M, Cantú C, et al. Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Study of long-term follow-up Neurologia*. 2007;22:502–506.
57. Zee C, Segall HD, Miller C. Unusual neuroradiological features of intracranial cysticercosis. *Radiology*. 1980;137:397–407.
58. Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care*. 2009;11:120–129.
59. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev*. 2010;33:37–46.
60. Del Brutto OH. Is the course of neurocysticercosis modified by treatment with anthelmintic agents? *Arch Intern Med*. 1997;157:128–130.
61. Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, et al. Meta-analysis: cysticidal drugs for neurocysticercosis: albendazole and praziquantel. *Ann Intern Med*. 2006;145:43–51.
62. Bang OY, Heo JH, Choi SA, et al. Large cerebral infarction during praziquantel therapy in neurocysticercosis. *Stroke*. 1997;28:211–213.
63. Fong GC, Cheung RT. Caution with praziquantel in neurocysticercosis. *Stroke*. 1997;28:1648–1649.
64. Arteaga-Rodríguez C, Naréssi-Munhoz AH, Hernández-Fustes OJ. Extensive cerebral infarction and neurocysticercosis. *Rev Neurol*. 2004;39:583.
65. Garg RK. Medical management of neurocysticercosis. *Neurol India*. 2001;49:329–337.
66. Singh G, Prabhakar S. The effects of antimicrobial and antiepileptic treatment on the outcome of epilepsy associated with central nervous system (CNS) infections. *Epilepsia*. 2008;49(Suppl 6):42–46.
67. Nash TE, Singh G, White AC, et al. Treatment of neurocysticercosis: current status and future research needs. *Neurology*. 2006;67:1120–1127.
68. Del Brutto OH, Wadia NH, Dumas M, et al. Proposal of diagnostic criteria for human cysticercosis and neurocysticercosis. *J Neurol Sci*. 1996;142:1–6.
69. Sinha S, Sharma BS. Neurocysticercosis: a review of current status and management. *J Clin Neurosci*. 2009;16:867–876.
70. Rajshekhkar V. Surgical management of neurocysticercosis. *Int J Surg*. 2010;8:100–104.
71. García HH, Evans CA, Nash TE, et al. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:747–756.
72. Mahanty S, García HH. Cysticercosis and neurocysticercosis as pathogens affecting the nervous system. *Prog Neurobiol*. 2010;91:172–184.
73. Góngora-Rivera F, Soto-Hernández JL, Guevara P, et al. In neurocysticercosis, CSF cytokines correlate with cerebral blood flow velocities. *Neurology*. 2008;71:1119–1122.
74. Silbert PL, Gubbay SS, Khangure M. Distinctive MRI findings in a case of neurocysticercosis. *Med J Aust*. 1993;159:185–186.
75. Cantú C, Villarreal J, Soto JL, et al. Cerebral cysticercotic arteritis: detection and follow-up by transcranial Doppler. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:2–7.
76. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al. Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*. 2003;34:1056–1083.
77. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Circulation*. 2007;115:e478–e534.
78. Willingham AL III, Engels D. Control of *Taenia solium* cysticercosis/taeniosis. *Adv Parasitol*. 2006;61:509–566.
79. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD000213.
80. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Long-term outcome of cerebral infarction in young adults. *Acta Neurol Scand*. 2004;110:107–112.
81. Centers for Disease Control. Recommendations of the international task force for disease eradication. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1993;42:1–38.
82. Sotelo J. Neurocysticercosis: eradication of cysticercosis is an attainable goal. *BMJ*. 2003;326:511–512.

## Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale

Antonio Arauz\*<sup>1</sup>, Luis Murillo<sup>2</sup>, Juan Manuel Márquez<sup>1</sup>, Arturo Tamayo<sup>3</sup>, Carlos Cantú<sup>4</sup>, Francisco-Javier Roldan<sup>5</sup>, Jesús Vargas-Barrón<sup>5</sup>, and Fernando Barinagarrementeria<sup>6</sup>

**Background** Among patients with a patent foramen ovale and cryptogenic ischemic stroke, the long-term prognosis is unclear. **Aims** This study aims to estimate the recurrence rate in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale.

**Patients and methods** One hundred eighty-six cryptogenic stroke patients (aged 18–45 years) were prospectively followed for up to five-years. They were divided into two groups according to the echocardiographic presence of patent foramen ovale. All patients received aspirin (100 mg/day) for secondary prevention.

**Results** Mean age was 32.3 (standard deviation 7.9) years. During the mean follow-up of 66 months five patients with patent foramen ovale had recurrent strokes compared with 11 patients without patent foramen ovale. The average annual rate of recurrent cerebral ischemia was 1.1% and 1.6% for patients with and without patent foramen ovale, respectively. The recurrence rate did not increase with the presence of patent foramen ovale, atrial septal aneurysm or other variables. More than 60% of the reported cases achieved a good functional outcome.

**Conclusions** Young patients with cryptogenic ischemic stroke with and without patent foramen ovale have a low recurrence

rate in a long-term follow-up and most present a favorable outcome. Patent foramen ovale with or without atrial septal aneurysm did not increase the risk of recurrence.

**Key words:** cryptogenic ischemic stroke, patent foramen ovale, stroke recurrence

### Introduction

Patent foramen ovale (PFO) has been associated with stroke, especially with cryptogenic stroke, or stroke of undefined cause, which accounts for up to 40% of all ischemic stroke (IS) (1).

Among patients with a PFO and prior cryptogenic ischemic stroke (CIS) or transient ischemic attack, the absolute rate of recurrent events is variable (2–5). Recently, a systematic review and meta-analysis (6) showed that the available evidence does not support an increased relative risk of recurrent ischemic events in those with a PFO vs. those without a PFO. Evaluating the risk of long-term recurrence is paramount in constructing therapeutic plans for these patients. Our aim was to estimate the long-term risk of stroke recurrence in patients younger than 45 with CIS, with or without a PFO, and determine which associated risk factors might increase the risk of recurrence.

### Patients and methods

We analyzed data from 186 patients younger than 45 who were diagnosed with CIS. The data were prospectively collected in the stroke clinic database at the National Institute of Neurology in Mexico City, over a period of time beginning in January 1990. The database captures a standardized protocol of 186 variables, including demographics, vascular risk factors, clinical findings, laboratory, and imaging results as well as complications and functional outcomes posthospital discharge. To date, this registry includes 4400 cases with a median age of  $52.3 \pm 18.6$  years; among these, 67.9% are IS, and 36% ( $n = 1616$ ) were younger than 45.

We defined CIS (1) as

- acute neurological deficits lasting longer than 24 h
- imaging studies with either magnetic resonance imaging (MRI) or computerized tomography (CT) scans corroborating the presence of ischemic events, and

Correspondence: Antonio Arauz\*, Stroke Clinic, National Institute of Neurology and Neurosurgery, 'Manuel Velasco Suárez,' Insurgentes Sur 3877, Colonia La Fama, CP 14269, Mexico City (DF), Mexico.

E-mail: antonio.arauz@prodigy.net.mx or arauzg@innn.edu.mx

<sup>1</sup>Stroke Clinic, National Institute of Neurology and Neurosurgery, 'Manuel Velasco Suárez,' Mexico City (DF)

<sup>2</sup>Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara

<sup>3</sup>Stroke Prevention Clinic, Brandon Regional Health Centre, Brandon Manitoba, Canada and Neurology Service, Department of Medicine, University of Manitoba

<sup>4</sup>Servicio de Neurología, National Institute of Nutrition and Medical Sciences 'Salvador Zubiran,' Mexico City, Mexico

<sup>5</sup>Department of Echocardiography, National Institute of Cardiology 'Ignacio Chavez,' Mexico City, Mexico

<sup>6</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México, Querétaro, Mexico

Conflict of interest: None declared.

DOI: 10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x



- absence of vascular pathology (intra- and extracranial) as well as other cardiac sources of emboli and prothrombotic states that could have been responsible for the IS; diagnosis of CIS was made by the treating physician.

The following disorders were considered to be definite causes of IS and led to exclusion (7): large artery atherosclerosis (defined by stenosis at least 50% or occlusion of the corresponding vessel); lacunar stroke (defined by a small, deep infarct <15 mm in diameter in a patient with hypertension); cardioembolic causes such as atrial fibrillation, rheumatic mitral stenosis, mitral, or aortic vegetations or prostheses; and other definite causes of stroke such as nonatherosclerotic arteriopathies (e.g. dissection), coagulopathies, hematologic or systemic disorders (e.g. antiphospholipid antibody syndrome).

For each patient the clinical, laboratory, and imaging data were reviewed by at least two neurologists.

### Data collection

All stroke patients admitted to our hospital since January 1990 were registered and included in our database. We systematically collected information regarding vascular risk factors; history of previous vascular events or previous neurological problems and the results of MRI or CT scans. Prothrombotic profiles querying the levels of protein S, protein C, antithrombin III, antiphospholipid antibodies, and anti-B2 glycoprotein were routinely requested for this age group and added to the registry. In the first week after stroke, a 12-lead EKG, 24 h telemetry, and at least one of the following procedures were performed: a conventional cerebral angiogram, a transcranial Doppler, or a magnetic resonance angiogram (MRA) of extracranial arteries along with carotid ultrasound. The decision to perform additional tests to rule out deep venous thrombosis (DVT) was considered on a patient-by-patient basis.

### Echocardiogram

A 2D transthoracic echocardiogram (TTE) with a bubble test was performed in all patients to rule out a cardiogenic cause of emboli, and the presence or absence of PFO and atrial septal aneurysm (ASA) was established. All tests were performed between the first and fourth weeks after stroke by two echocardiogram-trained cardiologists a routine protocol. This protocol initially includes a routine TTE, and once the possibility of structural pathology related to cardiac embolism are ruled out, a saline-bubble test is performed by injecting agitated saline solutions through a peripheral vein. The test was performed twice at rest and twice again during a Valsalva maneuver. A positive right to left shunt is observed when microbubbles are detected in the left chambers during the first five beats after saline administration (8). In the case of optimal acoustic window, and a complete opacification of the right chambers during Valsalva maneuver, TTE was considered conclusive (8). In the case of negative test results (absence of

bubbles in left chambers), or a poor thoracic window, a transesophageal echocardiogram (TEE) with a bubble test was performed. In contrast, TTE is a very specific technique, whose major advantage is the ability to detect right-to-left shunt, particularly if associated with an ASA (9).

The diagnosis of ASA was determined as bulging of the oval fossa membrane of both atrium chambers measuring more than 10 mm with a base of 14 mm (8, 9).

### Other tests

Prothrombotic screens were performed three-months after each event and repeated six-months later. In all cases, either a carotid Doppler or CT/MR angiogram of extra- and intracranial vessels was also performed.

### Treatment and follow-up

Owing to weak evidence-based data supporting anticoagulation in our Institution, all our patients with PFO were managed with aspirin for secondary stroke prevention.

Follow-up was done in person, by telephone interviews or by medical chart review; follow-up periods varied from six-months to a year. Specific questions concerning therapy, compliance, disability, and any recurrent IS or vascular event were evaluated.

The primary end-point of the study was recurrent IS; defined as a recurrent neurological deficit lasting more than 24 h in a different territory or location compared with the baseline stroke, worsening of an already known deficit corroborated by CT or MRI, extension of previous lesions or the presence of new ischemic events.

Disability six-months and at the end of the follow-up was assessed by using the modified Rankin scale (mRS); a score of 0–2 in this scale was considered good.

### Statistical analysis

Data analysis was performed with the statistical package SPSS 17. Clinical, demographic, and imaging data were compared between patients with and without a PFO (with and without ASA). Group comparisons were performed with an  $\chi^2$ -test (the Yates correction for continuity was used when necessary), Fisher's exact test, or Student's *t*-test. The time/risk contribution of each subject was taken into consideration using the population time (the sum of the duration of the follow-up for all *N* recurrent stroke-free subjects). Multivariate logistic regression analysis was used to determine factors associated with a PFO and outcome. Kaplan–Meier survival curves were used to evaluate the absolute risk of recurrent events. Average annual event rates were calculated according to the formula  $1 - (1 - P)^{1/n}$ , where *P* equals the cumulative event rate at *n* years of follow up (10). The predictive value of each variable on the outcome was analyzed with the proportional risk Cox model.

## Results

Until July 2008, 4400 consecutive new patients entered into our database, 254 cases were diagnosed as CIS. We excluded 25 patients due to questionable prothrombotic screening results; 23 due to lack of study completion, 19 died during the acute phase, and one because the PFO was surgically repaired.

A total of 186 patients with a median age of  $32.3 \pm 7.9$  (16–45 years) were followed (98 women, 88 men). Eighty-five of these (45.7%) had PFO, and 101 (54.3%) did not have any echocardiographic lesion. In 24 (13%) cases with a PFO, ASA was also associated. Patient baseline characteristics are shown in Table 1.

A CT scan of the brain was done in all cases; brain MRI was also performed in 174 patients to corroborate ischemic lesions. The carotid arteries were evaluated with an MRA in 90 patients (48.4%), a conventional digital-subtraction angiogram in 92 (49.5%) and carotid Doppler in 69 (37.1%). All patients underwent a TTE for the diagnosis of PFO, and in 65 (76.5%) cases, a TEE was required to diagnose PFO. In 30 patients without shunt evidence, the contrast TTE was considered conclusive as has been described previously. The characteristics of this group were an optimal acoustic window, use of harmonic frequencies and a complete opacification of the right chambers during Valsalva maneuver.

The carotid territory was the most heavily affected area in 56 patients (66%) with PFO and 73 (73%) without PFO. Cortical, sub-cortical, and cortico-sub-cortical regions were equally affected in both groups.

In some patients, a history of DVT was recorded, though no significant differences were seen between groups and DVT was not detected in any of the patients.

The follow-up time ranged from 12 to 160 months, with an average of 66 months.

During the follow-up, five recurrent IS were seen in patients with PFO (399 person/year) and 11 recurrent IS were observed in patients without PFO (356 persons/year). The average

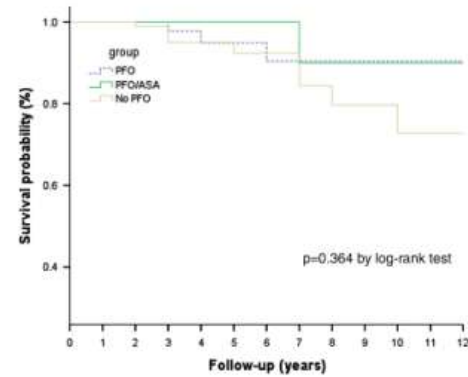
annual rate of recurrent cerebral ischemia was 1.1% and 1.6% for patients with and without PFO, respectively (Fig. 1).

The Cox analysis did not reveal any predictive variable related to recurrence, nor was the presence of ASA associated with the presence of PFO.

The functional outcome at discharge was good in both groups: 55 patients (54.5%) without PFO and 49 (57.6%) with PFO had a mRS of 0–2 ( $P = 0.76$ ). These numbers increased in the final assessment to 66 (65.3%) and 62 (72.9%), respectively ( $P = 0.34$ ). None of the patients died.

## Discussion

Even though the association of a PFO and ASA has been established as a cause of IS in young patients, there exists little data to support its relevance with respect to recurrence



**Fig. 1** Kaplan-Meier event-free survival curves for recurrence over follow-up. ASA, atrial septal aneurysm; PFO, patent foramen ovale.

**Table 1** Patients' characteristics and demographics among groups

	PFO <sup>-</sup>	PFO <sup>+</sup>	P	PFO	PFO+ASA	P
	n = 101 (%)	n = 85 (%)		n = 61 (%)	n = 24 (%)	
Age	32.3 ± 8.1	32.4 ± 7.6	0.4	31.3 ± 7.3	35.1 ± 7.9	NS
Gender						
Male	54 (53.3)	34 (40)	0.07	25 (41)	9 (37.5)	NS
Female	47 (46.5)	51 (60)		36 (59)	15 (62.5)	
Hypertension	8 (7.9)	4 (4.7)	0.5	2 (3.3)	2 (8.3)	NS
Diabetes	1 (1)	5 (5.9)	0.09	3 (4.9)	2 (8.3)	NS
Current smoking	32 (31.7)	22 (25.9)	0.4	17 (27.9)	5 (20.8)	NS
Past smoking	18 (17.8)	18 (21.2)	0.6	16 (26.2)	2 (8.3)	NS
Hypercholesterolemia	11 (10.9)	6 (7.1)	0.4	3 (4.9)	3 (12.5)	NS
Hypertriglyceridemia	14 (14.3)	12 (15)	1.0	6 (10.5)	6 (26.1)	NS
Alcohol intake	14 (13.9)	13 (15.3)	0.8	9 (14.8)	4 (16.7)	NS
Migraine	8 (7.9)	6 (7.1)	1.0	3 (4.9)	3 (12.5)	NS
DVT	3 (3)	5 (5.9)	0.4	3 (4.9)	2 (8.3)	NS

PFO, patent foramen ovale, PFO<sup>+</sup> and PFO<sup>-</sup> denotes its presence and absence, respectively. ASA, atrial Septal Aneurysm; DVT, deep venous thrombosis; NS, nonsignificant.

rate (11–13). The present study has a prospective design, and was performed in one institution with strict inclusion and exclusion criteria protocol with long-term follow-ups. Also, our series only included patients younger than 45 years in an effort to minimize the presence of other risk factors associated with other mechanisms of IS. Our results confirm previous studies (2, 4, 12, 13) that found low recurrence rates in patients with and without a PFO. Prospective studies, such as ours have shown that the risk of recurrence is low regardless of medical management (5, 12–14).

The length of follow-up of our study was significantly longer than previous studies, and interestingly, the results are quite similar, suggesting that the natural history of young patients with PFO (with or without ASA) is not modified over time. However, PFO by itself is an inadequate predictor for the first occurrence of IS due to its high prevalence in the general population, which has been estimated at 30% (15), and because other risks certainly contribute to its emboligenic potential (16).

Our study also demonstrated a lack of association between ASA and a PFO in stroke risk recurrence and, interestingly, neither of these associations played a role in the functional outcome, which was good in most patients. This result may be explained by the age of our study group, the lack of traditional risk factors, and absence of concomitant brain pathologies. As per Lamy et al. (17), the clinical and imaging characteristics of our patients suggested an embolic mechanism. We excluded potential embolic cardiac causes and prothrombotic states. However, some authors (17–19) have suggested that the mechanism of an infarct in patients with PFO could be related to the presence of paroxysmic arrhythmias, which were not evaluated but definitely warrant future study.

Possibly the major limitation of our study is its poor statistical power due to the limited number of recurrent events. This outcome could have been the result of our strict selection criteria, as we only included patients who had been completely evaluated. However, in our opinion, this is the best way to demonstrate causality due to this vestige of fetal circulation on ischemic recurrence. Other possible weaknesses of our study were the lack of longer time-cardiac recording studies (e.g. 48 h telemetry/Holter monitoring) and not including the presence of aortic arch atherosclerosis in our database. Notwithstanding, within the latest, the authors consider this to be extremely rare in the age group studied. Nevertheless, we consider the identified limitations to be extremely rare in the age group studied.

PFO is an important cause of cryptogenic stroke, especially among young patients. The fact of finding in our study low stroke recurrence rate, suggest that embolism through a PFO is a more complex phenomena than just the presence of a 'hole.' Our results are important and will play an important role in the secondary management of young patients with CIS. There is an extensive debate regarding the use of antiplatelets, anticoagulation or defect closure as a secondary prevention treatment. We feel that if recurrence is low in patients with PFO, more aggressive therapy might not be indicated. Therefore, means of identifying strong risk factors is important, so that novel therapies can be considered.

## Conclusion

Young patients with CIS with and without a PFO have a low recurrence rate in a long follow-up and present a high favorable outcome. Patent foramen ovale with or without ASA did not increase the risk of recurrence.

## References

- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINDS stroke data bank. *Ann Neurol* 1989; **25**:382–90.
- Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack. French study group on patent foramen ovale and atrial septal aneurysm. *Am Heart J* 1995; **130**:1083–8.
- Mas JL, Arquizan C, Coste J for the PFO and ASA study group. et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med* 2001; **345**:1740–6.
- Bogousslavsky J, Garazi S, Jeanrenaud X, Aebischer N, Van Melle G. Stroke recurrence in patients with patent foramen ovale: the Lausanne study: Lausanne stroke with paradoxical embolism study group. *Neurology* 1996; **46**:1301–5.
- Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**:347–50.
- Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti DK, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis. *Neurology* 2009; **73**:89–97.
- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definition for use in a multicenter clinical trial. TOAST: trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; **24**:35–41.
- Attaran R, Ata I, Kudithipudi V, Foster L, Sorrel V. Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles. *Echocardiography* 2006; **23**:616–22.
- Zito C, Dattilo G, Oreto G et al. Patent Foramen Ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009; **26**:495–503.
- Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow Ch. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire community stroke project. *Stroke* 1994; **25**:333–7.
- Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP for PFO in cryptogenic stroke study (PICCS) investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in cryptogenic stroke study. *Circulation* 2002; **105**:2625–31.
- Serena J, Mart-Fabregas J, Santamarina E et al. Recurrent stroke and massive right to left shunt. Results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke* 2008; **39**:3131–6.
- Weimar C, Holle DN on behalf of the German Stroke Study Collaboration. et al. Current management and risk of recurrent stroke in cerebrovascular patients with right-to-left cardiac shunt. *Cerebrovasc Dis* 2009; **28**:349–56.
- De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000; **31**:2407–13.
- Homma S, Sacco R. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 2005; **112**:1063–72.
- Tamayo A, Harrer JU. Patent foramen ovale and ischemic stroke recurrence. The end of a never-ending story? *Neurology* 2009; **73**:84–5.
- Lamy C, Giannesini C, Zuber M et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA study. *Stroke* 2002; **33**:706–11.
- Gautier JC, Dürr A, Koussa S, Lascault G, Grosgeat Y. Paradoxical cerebral embolism with a patent foramen ovale. A report of 29 patients. *Cerebrovasc Dis* 1991; **1**:193–202.
- Ozdemir O, Tamayo A, Muñoz C, Dias B, Spence JD. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: clinical clues to paradoxical embolism. *J Neurol Sci* 2008; **275**:121–7.

## Aspirina frente a anticoagulación en pacientes jóvenes con infarto cerebral secundario a síndrome antifosfolípido primario

Antonio Arauz, Luis F. Roa, Bernardo Hernández, Marlon Merlos, Juan M. Márquez, Carol Artigas, Aurora Pérez, Carlos Cantú-Brito, Fernando Barinagarrementería

Clinica de Enfermedad Vascul  
Cerebral (A. Arauz, L.F. Roa,  
B. Hernández, M. Merlos,  
J.M. Márquez, C. Artigas);  
Departamento de Reumatología  
(A. Pérez); Instituto Nacional de  
Neurología y Neurocirugía Manuel  
Velasco Suárez, Instituto Nacional  
de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán (C. Cantú-Brito);  
México DF, Facultad de Medicina;  
Universidad del Valle de México;  
Querétaro, México (F. Barinaga-  
rrementería).

### Correspondencia:

Dr. Antonio Arauz Cóngora,  
Clínica de Enfermedad Vascul  
Cerebral, Instituto Nacional de  
Neurología y Neurocirugía Manuel  
Velasco Suárez, Insurgentes Sur,  
3877, Col. La Fama, CP 14269,  
Tlalpan, México DF, México.

Fax:  
51710890

E-mail:  
arauzg@prodigy.net.mx

Aceptado tras revisión externa:  
02.09.11.

### Cómo citar este artículo:

Arauz A, Roa LF, Hernández B,  
Merlos M, Márquez JM, Artigas C,  
et al. Aspirina frente a anti-  
coagulación en pacientes jóvenes  
con infarto cerebral asociado a  
síndrome antifosfolípido primario.  
Rev Neurol 2011; 53: 584-90.

© 2011 Revista de Neurología

**Introducción.** El síndrome antifosfolípido primario (SAP) es un factor de riesgo independiente para infarto cerebral.

**Objetivo.** Evaluar el riesgo de recurrencia, comparar los diferentes tratamientos y determinar los factores de riesgo asociados con recurrencia y complicaciones hemorrágicas en pacientes con infarto cerebral y SAP.

**Pacientes y métodos.** Los datos prospectivamente recogidos de 92 pacientes menores de 45 años (71% mujeres; media de edad:  $33,8 \pm 8,9$  años), con diagnósticos confirmados de infarto cerebral y SAP, tratados con anticoagulantes ( $n = 54$ ) o aspirina ( $n = 38$ ), se analizaron retrospectivamente. El seguimiento se realizó con evaluación neurológica cada 6 a 12 meses. Las medidas de pronóstico fueron: recurrencia de infarto cerebral, hemorragia intracerebral sintomática y sangrado menor.

**Resultados.** Durante una mediana de seguimiento de 54 meses (rango: 12-240 meses), ocurrieron ocho (9%) infartos cerebrales recurrentes, sin diferencia entre el tratamiento con aspirina ( $n = 0$ ) o anticoagulantes ( $n = 8$ ). La tasa anual de recurrencia fue de 0,014 personas/año de seguimiento. La historia de trombosis previa y de abortos espontáneos fue más habitual en pacientes con recurrencia. Los pacientes tratados con aspirina provenían con mayor frecuencia de medio rural. Cuatro pacientes anticoagulados desarrollaron complicaciones hemorrágicas; dos, hemorragias menores, y dos, hematomas subdurales. El 76% de los casos evolucionó con buen pronóstico funcional (escala de Rankin modificada: 0-2).

**Conclusión.** Con las limitaciones de un estudio no aleatorizado, nuestros datos sugieren que el riesgo de infarto cerebral arterial recurrente en pacientes jóvenes con infarto cerebral secundario a SAP es bajo, no homogéneo y probablemente independiente del tipo de antitrombótico utilizado.

**Palabras clave.** Infarto cerebral. Recurrencia. Síndrome antifosfolípido primario. Tratamiento.

### Introducción

El síndrome antifosfolípido primario (SAP) es un factor que incrementa el riesgo de infarto cerebral (IC), ataque isquémico transitorio y trombosis venosa cerebral principalmente en menores de 55 años [1-4]. La anticoagulación a largo plazo se utiliza ampliamente como medida de prevención secundaria [5-7]. Sin embargo, su uso incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas y algunos estudios han mostrado un riesgo bajo de recurrencia en pacientes con IC y títulos bajos de anticardiolipinas [8]. Los datos actualmente disponibles provienen de estudios con diseño retrospectivo y con inclusión, en algunos de ellos, de eventos arteriales y venosos, lo que limita la aplicación de sus resultados [9].

Las guías de prevención secundaria sugieren que los pacientes con SAP y trombosis arterial o venosa

recurrentes deben ser tratados con anticoagulación oral con una meta de tasa internacional normalizada (INR) entre 2 y 3 (recomendación IIa) [9,10]. Sin embargo, existen subgrupos de pacientes con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas –como aquellos con secuelas neurológicas graves, con riesgo incrementado de caídas o en los que existe dificultad de monitorización de los tiempos de coagulación– en los que los antiagregantes plaquetarios representan una alternativa terapéutica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de recurrencia, comparar los diferentes tratamientos y determinar los factores de riesgo asociados con recurrencia y complicaciones hemorrágicas, en pacientes menores de 45 años con IC arterial secundario a SAP confirmado y tratados con aspirina o anticoagulación oral por lo menos durante un año después del diagnóstico.

## Pacientes y métodos

Los datos prospectivos de pacientes menores de 45 años, consecutivos y con diagnósticos confirmados de IC y SAP se analizaron retrospectivamente. Utilizamos los datos del registro de enfermedad vascular cerebral de nuestro hospital, que sigue un protocolo estandarizado con 156 variables que incluyen datos demográficos, factores de riesgo vascular, hallazgos clínicos, de laboratorio y de imagen, así como el tratamiento utilizado, las complicaciones y el pronóstico funcional al alta y durante la evolución. En la actualidad, el registro incluye 4.600 casos con un promedio de edad de  $52,3 \pm 19,0$  años; de los cuales 914 (20%) casos corresponden a IC en menores de 45 años.

Para la presente serie se incluyeron los casos con IC secundario a SAP, y las siguientes condiciones fueron motivo de exclusión:

- Aterosclerosis de grandes vasos (estenosis por lo menos del 50% u oclusión del vaso afectado).
- Infarto lacunar de al menos 15 mm de diámetro en pacientes con hipertensión arterial.
- Patología cardíaca potencialmente embolígena, como fibrilación auricular, cardiopatía reumática inactiva o cardiomiopatía dilatada.
- Otras causas definidas de IC, como disección arterial o fibrodysplasia muscular, u otras condiciones hematológicas, como deficiencia de proteína S, proteína C o antitrombina III.

## Diagnóstico de infarto cerebral y de síndrome antifosfolípido primario

Definimos como IC los casos con déficit neurológico agudo con duración mayor de 24 horas y con imagen de tomografía computarizada o resonancia magnética del encéfalo, que corroboró un IC correspondiente con la sintomatología del enfermo. En nuestro registro la etiología del IC se define según la clasificación TOAST [11].

En todos los casos el diagnóstico de SAP se estableció después de la valoración por reumatología, utilizando los criterios de Sapporo [12], en los cuales se requiere por lo menos un criterio clínico más uno de laboratorio para el diagnóstico de SAP. Los criterios se detallan a continuación:

### Criterios clínicos

- *Presencia de trombosis vascular:*
  - a) Uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano.
  - b) Trombosis confirmada por Doppler o histopa-

tología, exceptuando la trombosis venosa superficial.

- c) Confirmación histopatológica de trombosis sin evidencia de inflamación en la pared vascular.
- *Antecedentes de enfermedad en el embarazo:*
  - a) Una o más muertes inexplicables de fetos morfológicamente normales de 10 semanas de gestación.
  - b) Uno o más partos prematuros de un neonato morfológicamente normal de 34 semanas de gestación debido a preeclampsia grave o insuficiencia placentaria grave.
  - c) Tres o más abortos espontáneos recurrentes inexplicables antes de la semana 10 de gestación, excluyendo anomalías anatómicas u hormonales de los padres.

### Criterios de laboratorio

- *Anticuerpos anticardiolipina de tipo inmunoglobulina G o M en sangre:* con títulos de medios a altos en dos ocasiones, con un intervalo de seis semanas entre una toma y otra, medidos por ELISA para anticardiolipinas dependiente de  $\beta_2$  glucoproteína 1.
- *Anticoagulante lúpico:* presente en plasma en dos o más ocasiones, con un intervalo mínimo de seis semanas [13].

En todos los casos se realizaron también estudios bioquímicos sanguíneos rutinarios y estudios protrombóticos, con determinación de proteína S, proteína C y antitrombina III. En algunos casos estos estudios se realizaron durante la fase aguda del ictus; sin embargo, y dado que sus valores tienden a modificarse durante esta etapa, para esta serie se tomaron en cuenta los estudios realizados a los tres y seis meses después del IC. Los casos fueron evaluados y seguidos por la clínica de enfermedad vascular cerebral y de reumatología de nuestro hospital.

### Clasificación clínica y por imagen

Las características clínicas y de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) de los IC se catalogaron de acuerdo con la clasificación *Oxfordshire Community Stroke Project*: infarto total de circulación anterior (TACI), infarto lacunar (LACI), infarto parcial de circulación anterior (PACI) e infarto de circulación posterior (POCI) [14].

### Otros estudios

En todos los casos se practicó por lo menos uno de los siguientes estudios: angiografía por resonancia mag-

nética, angiotomografía o angiografía cerebral convencional, para la valoración de arterias intra y extracraneales. En algunos casos además se realizaron Doppler de vasos de cuello o Doppler transcraneal.

Se llevó a cabo también una valoración ecocardiográfica en todos los pacientes en busca de fuentes embolígenas potenciales, así como de foramen oval permeable o aneurisma del septo interatrial. El ecocardiograma se realizó siguiendo un protocolo previamente establecido para pacientes jóvenes con IC.

#### Antitrombóticos

De acuerdo con las guías de prevención secundaria, todos los pacientes con IC secundario a SAP requieren de anticoagulación, por lo que se procuró su inicio en todos los casos. Durante el seguimiento se mantuvo un INR entre 2 y 3, con un promedio de 2,5; sin embargo, en algunos casos se consideró un alto riesgo para complicaciones hemorrágicas por las pobres condiciones socioeconómicas y demográficas de los enfermos y la dificultad de realizar un seguimiento adecuado de los tiempos de coagulación. Los pacientes con vivienda en una zona rural, lejana al hospital, con difícil acceso a atención médica y dificultad para monitorización y ajuste de tiempos de coagulación, fueron tratados con aspirina en dosis de 100 mg/día.

El tipo de antitrombótico fue elegido por el neurólogo tratante en todos los casos, el cual individualizó las condiciones de cada enfermo.

#### Seguimiento

Se valoró a los pacientes en períodos de 6 a 12 meses. Los siguientes eventos se registraron durante el seguimiento: IC recurrente, definido como la ocurrencia de nuevos signos neurológicos con duración mayor de 24 horas en diferente localización del evento previo, o bien empeoramiento del déficit neurológico existente, que se corroboró mediante estudios de imagen, nuevas lesiones o extensión de las previas. Se registró también cualquier evento vascular cardíaco o periférico durante el seguimiento, así como la presencia de complicaciones hemorrágicas. La funcionalidad se evaluó con la escala de Rankin modificada (eRm) en cada consulta; se consideró como pronóstico favorable la eRm de 0 a 2.

#### Análisis estadístico

Se analizaron los datos con estadística descriptiva. Los datos normalmente distribuidos se expresan en

media  $\pm$  desviación estándar y se comparan con la *t* de Student no pareada. Los datos con distribución no normal se expresan en mediana y rangos, y se comparan con la *U* de Mann-Whitney. La distribución de las frecuencias se examinó con chi al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher.

La influencia del tratamiento antitrombótico (aspirina o anticoagulación) en la incidencia de eventos recurrentes o complicaciones del tratamiento se evaluó con análisis univariado. No fue técnicamente posible probar la interacción entre los antitrombóticos en un modelo de regresión multivariado debido a que el número de eventos fue muy pequeño.

La tasa anual de recurrencia se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:  $1 - (1 - P)^{1/n}$ , donde *P* es igual a la tasa de eventos acumulados en *n* años de seguimiento.

#### Resultados

Un total de 118 pacientes cumplieron criterios para síndrome antifosfolípido, de los cuales 19 fueron excluidos por ser secundario a lupus eritematoso sistémico: 4, por presentar otro estado hipercoagulable asociado, y 3, por pérdida durante el seguimiento. La población de estudio consistió en 92 pacientes (65 mujeres), con edad promedio de  $33,8 \pm 8,9$  años, incluidos entre enero de 1989 y enero de 2009. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla I. Los principales factores de riesgo vascular encontrados fueron tabaquismo (24%), hipercolesterolemia (18%) e hipertensión arterial (16%). En 5 (8%) casos el IC se presentó durante el embarazo. Otras manifestaciones o hallazgos clínicos encontrados fueron abortos recurrentes en 16 pacientes (24%), migraña en 12 (13%), trombosis venosa profunda en 12 (13%), *livedo reticularis* en 6 (6,5%), historia de tromboembolismo pulmonar en 5 (5%) y uso de anovulatorios en 8 (12%).

#### Características de imagen de los infartos cerebrales

En 55 (60%) casos el lado afectado fue el izquierdo y en 12 (13%) fue bilateral. En 73 (79%) pacientes el infarto fue único. La localización de los infartos de acuerdo con la clasificación de Oxfordshire, fue la siguiente: PACI en 50 (54%) casos, TACI en 7 (8%), LACI en 9 (10%) y POCI en 26 (28%). En 2 casos (2%) se documentó transformación hemorrágica en la fase aguda. La tabla II muestra la distribución de los infartos según el grupo de tratamiento.

### Tratamiento

En 54 (59%) pacientes se decidió tratamiento con anticoagulantes orales, iniciado una vez concluido el diagnóstico de SAP. En estos casos se ajustó el INR para mantenerlo en un promedio de 2,5 y los pacientes fueron vistos de promedio cada seis meses. En 38 (41%) pacientes se decidió un tratamiento con aspirina. Los pacientes con tratamiento con anticoagulación tuvieron con mayor frecuencia historia de trombosis venosa periférica ( $p = 0,01$ ) (Tabla I). Los pacientes que recibieron aspirina provenían con mayor frecuencia del medio rural (58% frente a 9%;  $p = 0,001$ ). La funcionalidad de los enfermos fue similar entre ambos grupos de tratamiento, con franco predominio de buen pronóstico (eRm: 0-2) en ambos grupos (76% frente a 75,9%).

### Seguimiento, recurrencia y complicaciones

La mediana de seguimiento fue de 54 meses (rango: 12-240 meses) y fue mayor en los pacientes anticoagulados (56,5 frente a 46,5 meses).

Se observaron 8 (9%) eventos de IC recurrente en pacientes tratados con anticoagulación. En todos los casos, la recurrencia se asoció con bajos índices de anticoagulación (INR < 2) y la afección vascular se dio en diferentes territorios arteriales. El promedio de edad en los casos con recurrencia fue de 38,7 años (rango: 31-45 años), y los principales antecedentes en estos casos fueron historia de abortos espontáneos en 5 (62%), historia de trombosis en 6 (75%) y *livedo reticularis* en la exploración en 3 (38%). En 2 (25%) se documentó engrosamiento de valvas de la válvula mitral en el ecocardiograma. El promedio en meses de la presentación de la recurrencia fue de 44 meses (rango: 2-144 meses) y la evolución funcional posterior fue favorable (eRm: 0-2) en cinco, mala (eRm: 3-5) en dos y un paciente falleció.

Cuatro (7%) pacientes anticoagulados desarrollaron complicaciones hemorrágicas: dos pacientes con hemorragias sistémicas menores, que no requirieron hospitalización o transfusión y en los que después de tres meses se reinició la anticoagulación, y dos pacientes desarrollaron hematomas subdurales con indicación de drenaje quirúrgico. Ambos casos se asociaron con sobreanticoagulación, con rangos de INR > 5. Ninguno falleció, pero la evolución posterior fue con mal pronóstico funcional (eRm: 3). Después de la evacuación del hematoma se decidió continuar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios. Ninguno de los casos tratados con antiagregantes presentó complicaciones hemorrágicas.

Tabla I. Características demográficas de los pacientes (n = 92).

	Aspirina (n = 38)	Anticoagulación (n = 54)	p
Edad (años)	32,0 ± 10,6	35,0 ± 7,5	0,5
Sexo femenino	32 (84%)	33 (61%)	0,8
Hipertensión arterial sistólica	9 (20%)	6 (11%)	0,3
Diabetes mellitus	4 (9%)	1 (2%)	0,1
Tabaquismo	11 (29%)	11 (21%)	0,6
Medio rural	27 (59%)	5 (9%)	0,0001
Hipercolesterolemia	8 (21%)	9 (17%)	
Infarto cerebral durante el embarazo	3 (8%)	2 (4%)	
<i>Livedo reticularis</i>	2 (5%)	4 (7%)	0,3
Abortos previos	6 (16%)	10 (19%)	0,2
Tromboembolismo pulmonar	1 (3%)	4 (7%)	0,6
Trombosis venosa periférica	1 (3%)	11 (20%)	0,01
Rankin final			
0-2	29 (76%)	41 (76%)	
3-5	8 (21%)	12 (22%)	
Muerte	1 (3%)	1 (2%)	
Recurrencia	–	8 (15%)	
Rankin (recurrencia)			
0-2	–	5 (9%)	
3-5	–	2 (4%)	
Muerte	–	1 (2%)	
Seguimiento (meses)	46,5 (12-240)	56,5 (12-240)	

La tasa anual de recurrencia fue de 0,014 eventos por persona/año de seguimiento.

### Discusión

El SAP es la trombofilia adquirida más frecuente y representa un factor de riesgo independiente para IC [3,4,15,16]. En nuestro registro la prevalencia de IC secundario a SAP en menores de 45 años fue

**Tabla II.** Características de imagen de los infartos cerebrales (n = 92).

	Aspirina (n = 38)	Anticoagulación (n = 54)
<b>Tipo de infarto según la clasificación de Bamford</b>		
Infarto lacunar	3 (7,9%)	2 (3,7%)
Infarto total de la circulación anterior	3 (7,9%)	4 (7,4%)
Infarto parcial de la circulación anterior	20 (52,6%)	31 (57,4%)
Infarto de la circulación posterior	12 (31,6%)	17 (31,5%)
<b>Lado</b>		
Izquierdo	26 (68,4%)	29 (53,7%)
Derecho	9 (23,7%)	16 (29,6%)
Bilateral	3 (7,9%)	9 (16,7%)
<b>Transformación hemorrágica</b>		
	1 (2,6%)	3 (5,6%)
<b>Complicación hemorrágica</b>		
Menor	0	2 (3,7%)
Mayor	–	2 (3,7%)

del 10%, sin incluir otras anomalías hematológicas, tales como deficiencias de proteínas naturales de la coagulación o lupus eritematoso. La prevalencia de IC secundario a SAP en otras series ha sido variable. En el *Euro-Phospholipid Project Group Study* [17], de 1.000 pacientes investigados, el 19,8% presentó IC y el 11% mostró isquemia cerebral transitoria. En el *Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study* (APASS) [18], los anticuerpos anticardiolipina se detectaron en el 4,3% de los sujetos control y en el 9,7% de los pacientes con IC. Sin embargo, el estudio incluyó a un número importante de pacientes mayores de 50 años y con una sola determinación de anticuerpos anticardiolipina.

Las complicaciones trombóticas en el SAP son la causa más común de muerte y discapacidad (especialmente el IC), aunque se han comunicado también casos con afección medular [19]. A pesar de que la meta de tratamiento es, desde luego, la prevención primaria, muchos de los pacientes con SAP desarrollan eventos trombóticos, por lo que la profilaxis secundaria es la única opción posible. El APASS [18] es el único estudio que incluye exclusivamente a pacientes con eventos cerebrales arteriales, es prospectivo y con un número adecuado de pacientes. Por estas características, en una revisión sistemática [9], el APASS fue la única base para re-

comendar (recomendación de grado A) aspirina o warfarina (INR: 1,4-2,8) en pacientes con un primer IC y anticuerpos anticardiolipina positivos. Otros estudios [5,20], sin embargo, han mostrado que el tratamiento con warfarina en dosis altas se asocia con tasas menores de recurrencia, y algunos autores han sugerido el tratamiento combinado con anticoagulantes/antiagregantes por el hipotético riesgo elevado de recurrencia [21].

En la presente serie, además de los criterios establecidos para el tratamiento, se tomaron en cuenta otros factores que en la práctica diaria limitan el uso de anticoagulantes, tales como una disponibilidad pobre para monitorización de los tiempos de coagulación, lo que se refleja en que los pacientes tratados con aspirina provenían principalmente del medio rural. Aunque la elección del antitrombótico como tratamiento de prevención secundaria se dejó a criterio del neurólogo tratante, en los pacientes en los que se decidió el uso de anticoagulantes existió con mayor frecuencia historia de trombosis venosa periférica y tromboembolia pulmonar, lo que seguramente refleja que los pacientes considerados de mayor riesgo para trombosis recurrente fueron tratados con anticoagulantes.

La positividad transitoria de los anticuerpos antifosfolípido, usualmente a niveles bajos, puede presentarse en múltiples condiciones tales como infecciones, enfermedades del tejido conectivo y aun en individuos sanos, sin significancia clínica [22]. Algunos estudios han mostrado que la relación con trombosis es mayor cuando los anticuerpos antifosfolípido se encuentran elevados en diferentes determinaciones [23,24], por lo que su persistencia, a títulos significativos, es necesaria para la confirmación diagnóstica del SAP [25]. En la presente serie utilizamos los criterios establecidos para el diagnóstico de SAP, que incluye la positividad de los anticuerpos antifosfolípido de forma repetida, y nuestros casos tienen un seguimiento a largo plazo. Nuestro principal hallazgo es la baja recurrencia de eventos isquémicos cerebrales, independientemente del tipo de antitrombótico utilizado. Después de una mediana de seguimiento de 54 meses, observamos ocho (9%) casos con isquemia cerebral recurrente (tasa anual de recurrencia de 0,014) en pacientes con alta frecuencia de trombosis previa, de abortos espontáneos previos y presencia de *livedo reticularis*, lo que sugiere que los pacientes con IC secundario a SAP e historia de trombosis o abortos espontáneos previos tienen un riesgo mayor de recurrencia y, probablemente, puedan verse beneficiados con una intensidad de anticoagulación mayor o con la combinación de antitrombóticos. Por



otro lado, los pacientes que recibieron aspirina no presentaron ni recurrencia ni complicaciones hemorrágicas, aunque en este grupo la frecuencia de eventos trombóticos previos y de abortos espontáneos fue menor. Nuestros resultados se deben tomar con precaución, ya que la asignación de antitrombóticos no se aleatorizó y, por lo tanto, la comparación entre uno y otro es poco válida. Sin embargo, estos hallazgos sugieren que el riesgo de recurrencia en pacientes con IC secundario a SAP no es homogéneo y que existen subgrupos con mayor riesgo de recurrencia. La definición de estos subgrupos deberá ser motivo de investigaciones futuras.

La frecuencia de complicaciones hemorrágicas mayores en los pacientes tratados con anticoagulación fue baja (3,7%), lo que apoya la seguridad de este tratamiento cuando se utiliza con niveles de INR entre 2 y 3 (media: 2,5).

Nuestros resultados confirman la mayor frecuencia de SAP en mujeres, la baja prevalencia de factores de riesgo vascular tradicionales [1,18,26] y el buen pronóstico funcional a largo plazo. Al final del seguimiento más del 70% de los pacientes tenía buena recuperación funcional (eRm: 0-2). Sin duda, la edad y la ausencia de factores de riesgo tradicionales, tales como hipertensión arterial o diabetes, influyen en el desenlace funcional.

El presente estudio tiene varias limitaciones. Primero, la distribución del tratamiento no fue aleatorizada y la evaluación de eventos isquémicos recurrentes no fue ciega. Aunque esto reduce la validez de nuestros resultados, ponemos el énfasis en que los dos grupos de pacientes fueron similares en las características clínicas y frecuencia de factores de riesgo vascular, y la decisión del tratamiento se basó en el criterio del neurólogo tratante. Segundo, el número de pacientes evaluados en este estudio es pequeño; sin embargo, todos los pacientes incluidos tienen menos de 45 años de edad, diagnóstico confirmado de SAP y un seguimiento largo.

Con las limitaciones de un estudio no aleatorizado, nuestros datos sugieren que la frecuencia de eventos arteriales cerebrales recurrentes en pacientes jóvenes con IC secundario a SAP es baja y probablemente independiente del tipo de antitrombótico utilizado.

#### Bibliografía

1. Barinagarrementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantú C. Cerebral infarction in people under 40 years: etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis* 1996; 6: 75-9.
2. Barinagarrementeria F, Cantú-Brito C, De la Peña A, Izaguirre R. Prothrombotic states in young people with idiopathic stroke. A prospective study. *Stroke* 1994; 25: 287-90.
3. Brey R. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005; 20: 105-12.
4. Saidi S, Mahjoub T, Almawi W. Lupus anticoagulants and anti-phospholipid antibodies as risk factors for a first episode of ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1075-80.
5. Crowther M, Ginsberg S, Julian J, Math M, Denburg J, Hirsh J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M, Hunt B, Escudero A, Cuadrado M. Bleeding and recurrent thrombosis in definite antiphospholipid syndrome. Analysis of a series of 66 patients treated with oral anticoagulation to a target international normalized ratio of 3.5. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1164-9.
7. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Stroke and antiphospholipid syndrome: the treatment debate. *Rheumatology* 2005; 44: 971-4.
8. The Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), The Antiphospholipid Antibodies and Stroke Study (APASS), The Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study (PICSS), The Hemostatic System Activation Study (HAS), The Genes in Stroke Study (GENESIS). The feasibility of a collaborative, double-blind study using anticoagulant. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7: 100-12.
9. Ruiz-Irastorza G, Hunt B, Khamashta M. A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1487-95.
10. Sacco R, Adams R, Albers G, Alberts M, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
11. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
12. Miyakis S, Lockshin M, Atsumi T, Branch D, Brey R, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295-306.
13. Wilson W, Gharavi A, Koike T, Lockshin M, Branch D, Piette J, et al. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arth Rheum* 1999; 42: 1309-11.
14. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-6.
15. Barinagarrementeria F, González-Duarte A, Cantú-Brito C. Estados protrombóticos e isquemia cerebral. *Rev Neurol* 1998; 26: 85-91.
16. Suárez-Luis I, Rodríguez-Rodríguez Y, Roussó-Viota T, Cordero-Eiriz A. Algunas consideraciones acerca de los posibles mecanismos patológicos en el síndrome antifosfolípidos e ictus. *Rev Neurol* 2003; 37: 654-7.
17. Cervera R, Boffa M, Khamashta M, Hughes G. The Euro-Phospholipid Project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889-93.
18. Anticardiolipin antibodies are an independent risk factor for first ischemic stroke. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study (APASS) Group. *Neurology* 1993; 43: 2069-73.
19. Raña-Martínez N, Mourinho-Sestelo MA, Suárez-Gil AP, Castro-Del Río M, Puig-Sáez M. Infarto de la arteria espinal anterior y síndrome antifosfolípido primario. *Rev Neurol* 2009; 48: 52-4.
20. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010; 376: 1498-509.
21. Okuma H, Kitagawa Y, Yasuda T, Tokuoka K, Takagi S. Comparison between single antiplatelet therapy and

- combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2009; 7: 15-8.
22. Liaskos C, Rigopoulou E, Zachou K, Georgiadou S, Gatselis N, Papamihali R, et al. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005; 24: 251-60.
  23. Brey R, Hart R, Sherman D, Tegeler C. Antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia in young people. *Neurology* 1990; 40: 1190-6.
  24. Nencini P, Baruffi M, Abbate R, Massai G, Amaducci L, Inzitari D. Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in young adults with cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 189-93.
  25. Devreese K, Hoylaerts M. Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome: a plethora of obstacles to overcome. *Eur J Haematol* 2009; 83:1-16.
  26. Terashi H, Uchiyama S, Hashimoto S, Miyazaki K, Tsutsumi Y, Yamazaki M, et al. Clinical characteristics of stroke patients with antiphospholipid antibodies. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 384-90.

### Aspirin versus anticoagulation in young patients with cerebral infarction secondary to primary antiphospholipid syndrome

**Introduction.** The primary antiphospholipid syndrome (PAS) is an independent risk factor for cerebral infarction.

**Aim.** To evaluate the risk of recurrence, to compare different treatments and determine the risk factors associated with recurrence and hemorrhagic complications in patients with cerebral infarction and PAS.

**Patients and methods.** Prospectively collected data from 92 patients under 45 years (71% female, mean age  $33.8 \pm 8.9$  years) with confirmed diagnoses of cerebral infarction and PAS, treated with anticoagulants ( $n = 54$ ) or aspirin ( $n = 38$ ) were retrospectively analyzed. Clinical follow-up was obtained by neurological examination every 6 to 12 months. Outcome measures were: recurrence of CI, symptomatic intracerebral hemorrhage, and minor bleeding.

**Results.** During a median follow-up of 54 months (range: 12-240 months), there were 8 (9%) recurrent cerebral infarctions, with no difference between treatment with aspirin ( $n = 0$ ) or anticoagulants ( $n = 8$ ). The annual rate of recurrence was 0,014 person-years of follow-up. The history of previous thrombosis and spontaneous abortions were more frequent in patients with recurrence. Aspirin-treated patients more frequently came from rural areas. Four anticoagulated patients developed bleeding complications, two minor bleeding and two subdural hematomas. 76% of the cases evolved with good outcome (modified Rankin scale: 0-2).

**Conclusion.** With the limitations of a nonrandomized study, our data suggest that the risk of recurrent arterial cerebral infarction in young patients with cerebral infarction secondary to PAS is low, probably non-uniform and independent of the type of antithrombotic.

**Key words.** Cerebral infarct. Primary antiphospholipid syndrome. Recurrence. Treatment.





RECOMENDACIONES DE LA AMESVAC

# Guía clínica para el tratamiento quirúrgico (endarterectomía) y endovascular (angioplastia con protección distal y colocación de stent) para la prevención secundaria de la isquemia cerebral asociada a enfermedad aterosclerosa carotídea<sup>♦</sup>

Jorge Villarreal-Careaga,<sup>\*</sup> Luis Murillo-Bonilla,<sup>†</sup> Fernando Góngora-Rivera,<sup>‡</sup>  
Adolfo Leyva-Rendón,<sup>§</sup> Fernando Barinagarrementeria,<sup>||</sup> Carlos Cantú,<sup>¶</sup> José Luis Ruiz-Sandoval,<sup>\*\*</sup>  
José Romano,<sup>††</sup> José G. Merino,<sup>‡‡</sup> Antonio Arauz,<sup>§</sup> Juan Márquez<sup>§</sup>

<sup>\*</sup>Hospital General de Culiacán. <sup>†</sup>Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara.

<sup>‡</sup>Hospital Universitario de Nuevo León. <sup>§</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

<sup>||</sup>Universidad del Valle de México, Querétaro. <sup>¶</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

<sup>\*\*</sup>Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. <sup>\*\*</sup>University of Miami, School of Medicine and the Department of Neurology.

<sup>††</sup>Suburban Hospital Stroke Program, Suburban Hospital, Bethesda, EU.

## INTRODUCCIÓN

### Importancia de la enfermedad aterosclerosa carotídea y generalidades sobre las estrategias de intervención en la arteria carótida con fines de prevención

A nivel mundial, la tercera parte de los infartos cerebrales (IC) son atribuidos a embolismo arteria-arteria, lo cual se encuentra directamente relacionado a enfermedad aterosclerosa carotídea.<sup>1</sup> En México, los resultados de un estudio hospitalario prospectivo y multicéntrico, mostraron que la frecuencia de enfermedad de grandes arterias representa 8.4% de la enfermedad cerebrovascular isquémica.<sup>2</sup> Es probable, sin embargo, que esta cifra subestima la frecuencia real, toda vez que en dicho registro la frecuencia de eventos isquémicos de origen indeterminado fue elevado

(41%). Esto parece deberse a un bajo escrutinio en busca de enfermedad aterosclerosa de grandes vasos, en particular de las arterias carótidas, lo cual limita la realización de procedimientos invasivos como angioplastia con colocación de stent y endarterectomía carotídea, esta última la estrategia de mayor impacto en la prevención secundaria del IC.<sup>3,4</sup>

La racionalidad de la endarterectomía carotídea es la reducción del riesgo de IC de origen embólico en pacientes con lesiones ateromatosas de la bifurcación carotídea, mediante la resección del ateroma y la reconstrucción de la luz arterial. Sin embargo, la endarterectomía conlleva riesgos generales e inherentes a cualquier cirugía mayor y riesgos particulares asociados al tipo de intervención y su topografía anatómica (ej. cuello).

Resulta fundamental por lo tanto, conocer el riesgo de ictus isquémico que tiene el paciente con ateroma de la carótida para poder

♦ Guía realizada con apoyo parcial del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Revista de Investigación Clínica / Vol. 62, Núm. 2 / Marzo-Abril, 2010 / pp 170-180

Versión completa de este artículo disponible en internet: [www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx)

decidir entre endarterectomía versus tratamiento médico (ej. control de factores de riesgo y uso de antiplaquetarios).

Los estudios epidemiológicos,<sup>5-8</sup> y los estudios clínicos controlados,<sup>9-13</sup> han dejado en claro que los pacientes asintomáticos con lesión aterosclerosa tienen un riesgo menor de ictus, en comparación a los pacientes que ya han sufrido un evento de isquemia (síntomáticos) atribuido a la lesión aterosclerosa.

En este documento nos enfocaremos a la enfermedad carotídea aterosclerosa sintomática por ser esta una guía de prevención secundaria, asimismo realizaremos recomendaciones basadas en niveles de evidencia.

Recientemente, la introducción de la terapia endovascular mediante la angioplastia con balón y la angioplastia con protección distal y colocación de stent, ha creado una alternativa a la endarterectomía, favoreciendo el desarrollo de nuevos estudios clínicos controlados que nos permiten una mejor comprensión de esta patología y una mejor toma de decisiones terapéuticas. Analizaremos aquí la evidencia sobre la comparación de ambas técnicas, considerando a la endarterectomía como el estándar de referencia actual y emitiremos las recomendaciones que de dicha evidencia se deriven, respecto al mejor uso de las intervenciones endovasculares mencionadas y sobre la selección de los pacientes para cada tipo de procedimiento.

#### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

#### Generalidades sobre endarterectomía

##### *Endarterectomía en pacientes sintomáticos*

Los estudios clínicos aleatorios ECST (*European Carotid Surgery Trialists*)<sup>9,14</sup> y NAS-CET (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators*)<sup>10,15</sup> publicados entre 1991 y 1998, compararon la endarterectomía vs. el tratamiento médico en pacientes sintomáticos. Debido a que gran parte de las recomendaciones de la presente guía se derivan de los resultados de ambos estudios, es menester conocer su metodología, en especial los criterios de inclusión y las características angiográficas utilizadas.

1++

• **Características de los pacientes.** Las características de los pacientes son mayormente descritas en el estudio NAS-CET.<sup>16,17</sup> Un paciente era considerado sintomático y potencial candidato a endarterectomía cuando reunía los siguientes criterios:

- Haber sufrido un ictus isquémico (cerebro y/o retina) en territorio carotídeo ipsilateral a una lesión ateromatosa en la bifurcación carotídea extracraneal.
- El ictus podía ser transitorio (isquemia cerebral transitoria, amaurosis fugax) o permanente (infarto cerebral o retiniano), pero no discapacitante (Escala de Rankin  $\leq 2$ ).
- Haber presentado los síntomas dentro de los seis meses previos a la inclusión del paciente al estudio.
- No debía tener una causa conocida de cardioembolismo.

No tener ninguna enfermedad grave concomitante y tener una expectativa de vida  $\geq 5$  años.

• **Características de la lesión arterial.** Asimismo, se requerían ciertas características de la lesión arterial para incluir a los pacientes en el estudio:

2+

- La lesión debía ser aterosclerosa, medida de manera reproducible y ser quirúrgicamente abordable.
- Los pacientes podían tener aterosclerosis intracraneal, pero esta última debía tener un grado de estenosis menor a la lesión extracraneal.

El único método diagnóstico aceptado en estos estudios clínicos aleatorios fue la angiografía por cateterismo.

2+

• **Características del centro y del equipo quirúrgico.** Para que un centro hospitalario fuera aceptado como centro investigador, el staff médico tenía que documentar una tasa de morbi-mortalidad (muerte o infarto cerebral) perioperatoria (hasta los 30 días post-operatorios)  $< 8\%$ , incluyendo el riesgo inherente a la angiografía.

1++

**Riesgo de un nuevo ictus isquémico sin y con endarterectomía**

- El grado de estenosis como factor determinante de pronóstico.<sup>17</sup>

Tanto ECST como NASCET demostraron que en pacientes sintomáticos con estenosis severas (> 70%) de la luz arterial a nivel de la bifurcación carotídea, la endarterectomía confería un beneficio en el largo plazo al reducir el riesgo absoluto de infarto cerebral (13%) o muerte (16%) en los siguientes dos años. El número necesario a tratar (NNT) para evitar un infarto es 8, y el NNT para evitar una defunción es 6. Asimismo, ambos estudios dejaron en claro que los pacientes con estenosis leves (<50%) de la luz arteria no se benefician de este procedimiento.

Para los pacientes con estenosis moderadas (50% a 69%), el estudio europeo (ECST) no mostró beneficio alguno e la endarterectomía sobre el tratamiento médico, en tanto que el estudio americano (NASCET) demostró una reducción significativa de riesgo absoluto de infartos y muerte del 5.3% a 2 años (Número necesario a tratar: NNT de 19). Sin embargo, es importante mencionar que en este mismo grupo, no hubo beneficio alguno de la cirugía en mujeres, en pacientes con síntomas retinianos en lugar de cerebrales, ni en aquellos que tuvieron isquemia cerebral transitoria (ICT) en lugar de infarto cerebral, particularmente cuando no existía enfermedad intracraneal concomitante.

Quedó claro además que para obtener estos beneficios con la endarterectomía, los riesgos perioperatorios (infarto cerebral o muerte) deberían ser ≤ 7%. En el estudio NASCET,<sup>18</sup> estos riesgos fueron particularmente altos en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Pacientes con ICT como evento calificador.
- Lesión carotídea del lado izquierdo.
- Oclusión contralateral de la arteria carótida.
- Presencia de infarto en el territorio de la arteria afectada, documentado por imagen.
- Placa de ateroma ulcerada ó irregular.

- Presencia de trombo visible en la lesión sintomática por angiografía.
- Diabetes Mellitus.
- Hipertensión diastólica > 90 mmHg.
- Pacientes menores de 65 años.

En los últimos cuatro factores de riesgo, sin embargo, no se alcanzó significancia estadística.

En un análisis post hoc de NASCET, existe evidencia probable de que la endarterectomía no beneficia a pacientes que tuvieron infarto lacunar como evento calificador. En este grupo la frecuencia de infarto cerebral o muerte a tres años fue de 24% en el grupo de endarterectomía vs. 23.4% en el grupo médico (p = 0.90).<sup>17</sup>

Otros estudios post hoc de NASCET y ECST, analizados por separado primero y en su conjunto después,<sup>18,19</sup> han ilustrado el mejor momento de realizar la cirugía y quienes son los pacientes con mayores beneficios. En estos estudios se ha mostrado que realizar una endarterectomía en las primeras 12 semanas que siguen al evento calificador en un paciente con estenosis carotídea ≥ 70% ofrece mayor beneficio. En las mujeres es importante realizar el procedimiento en las primeras dos semanas, ya que el beneficio del procedimiento es menor en ellas. Por otro lado, los pacientes mayores de 75 años de edad son quienes más se benefician ya que presentan un riesgo incrementado de infarto en comparación con sujetos de menor edad.<sup>20</sup>

Cabe destacar que NASCET y ECST no incluyeron sujetos mayores de 80 años. Asimismo, la endarterectomía es particularmente benéfica en aquellos pacientes que son portadores también de estenosis aterosclerótica intracraneal, siempre y cuando esta última muestre una estenosis menor que la estenosis de la bifurcación de la carótida.

**Sobre los centros que realizan endarterectomía**

En nuestro país no existen registros confiables sobre la tasa de complicaciones perioperatorias en los distintos centros donde se practica esta cirugía. Sin embargo, este pro-

blema rebasa nuestras fronteras. Existe mundialmente una gran preocupación por la falta de monitoreo de las tasas de complicaciones perioperatorias en cada centro hospitalario en lo individual, de tal forma que resulta difícil –si no imposible– poder hacer estimaciones reales que permitan recomendar o no una endarterectomía.<sup>21,22</sup>

El seguimiento de los pacientes debe realizarse por personas ajenas al departamento de cirugía encargado de realizar dichas intervenciones para evitar sesgos. Idealmente deberá ser el neurólogo quien realice dicho monitoreo dado que es este especialista el que mayor grado de experiencia tiene para detectar déficit neurológico, particularmente cuando éste no es incapacitante.<sup>23</sup> Es particularmente importante que el procedimiento se efectúe sólo cuando los síntomas que en un enfermo determinado da lugar a la realización de endarterectomía sean efectivamente síntomas de isquemia cerebral focal o bien de isquemia retiniana, compatibles con un ictus en territorio carotídeo.

Por otro lado, está claro que conforme mayor experiencia se tiene realizando este tipo de cirugía, menor es la tasa de complicaciones perioperatorias. Por ello, será fundamental que en cada centro sea un número reducido de cirujanos quienes las practiquen, para que la experiencia individual se vea maximizada. Cada una de estas cirugías deberá ser precedida de una evaluación neurológica, y ésta deberá repetirse 30 días después de la cirugía. Es igualmente recomendable que la misma valoración neurológica se repita antes y 24 horas después del estudio angiográfico para conocer la morbi-mortalidad de dicho procedimiento en cada centro y poder después determinar la proporción del riesgo perioperatorio que corresponde a este método diagnóstico.

#### RECOMENDACIONES

**A** El principal factor determinante del pronóstico en pacientes con enfermedad carotídea aterosclerosa sintomática es el grado de estenosis carotídea extracraneal, medida por angiografía convencional según el método de NASCET.

**A** Los pacientes con enfermedad aterosclerosa de la arteria carótida extracraneal sintomá-

tica, es decir, aquellos con infartos o isquemias transitorias cerebrales o retinianas de origen no cardioembólico en los 6 meses previos al momento del diagnóstico, *deben ser considerados para endarterectomía carotídea cuando el porcentaje de estenosis carotídea sea mayor de 70%*. Los pacientes mayores de 75 años de edad en condiciones de ser intervenidos quirúrgicamente, se benefician particularmente de esta cirugía. La excepción será solo aquel paciente que no se encuentre en condiciones de ser sometidos al riesgo anestésico-quirúrgico.

**A** Los pacientes *con estenosis carotídeas entre el 50-69% son candidatos potenciales a endarterectomía. La decisión deberá de individualizarse*. Aquellos sujetos con este grado de estenosis que hayan tenido Isquemia Cerebral Transitoria y no infarto cerebral, las mujeres y aquellos con síntomas retinianos en lugar de cerebrales no se han beneficiado de esta cirugía y en ellos el tratamiento médico sin cirugía debe recomendarse.

**A** *Lo anterior es cierto siempre y cuando se pueda garantizar que la tasa de complicaciones perioperatorias (infarto y o muerte) sea menor del 7%.*

Estas recomendaciones están basadas en la determinación del grado de estenosis por medio de angiografía convencional (por cateterismo) preferentemente con sustracción digital y utilizando el método de medición de NASCET y ACAS. Los métodos no invasivos existentes hoy en día no sustituyen a la angiografía por cateterismo.

**A** Los pacientes con menos del 50% de estenosis, no deben someterse a esta cirugía dado que no se benefician de la misma y pueden ser perjudicados por el procedimiento. Estos pacientes requieren un manejo agresivo de los factores de riesgo y el uso de agentes antiplaquetarios.

**A** *Es imperativo que todos los centros realicen un monitoreo estricto de las tasas de complicaciones en relación con la angiografía y con la endarterectomía*, pues el éxito de esta maniobra terapéutica depende fundamentalmente de la garantía que podamos otorgarles a nuestros pacientes de que la tasa de complicaciones combinada (angiografía más cirugía) será menor al 8% para pacientes sintomáticos.

- B Se recomienda que el monitoreo de complicaciones asociadas a la angiografía cerebral y/o a la endarterectomía misma, sea llevada a cabo por parte de un neurólogo clínico.
- B El procedimiento tiene mayor utilidad en reducir el riesgo de recidiva si se realiza dentro de las primeras 2 semanas del evento cerebrovascular.
- √ Es fundamental que los síntomas y signos que originan el estudio y tratamiento del enfermo, estén definitivamente asociados a isquemia cerebral focal en territorio carotídeo, antes de considerar cualquier tipo de intervención sobre la arteria carótida estenótica.

Los hallazgos por imagen compatibles con la presencia de una placa aterosclerótica vulnerable, no constituyen por sí mismos elemento suficiente para indicar la realización de ningún tipo de procedimiento invasivo, ni quirúrgico, ni endovascular.

#### Sobre el método diagnóstico de la enfermedad carotídea

La angiografía carotídea por cateterismo, preferentemente con substracción digital, es el estándar de referencia para el diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica de la bifurcación carotídea. Aunque ciertamente es un método imperfecto y sujeto a múltiples críticas,<sup>24</sup> éste es el método que sólidamente se ha correlacionado con el pronóstico del paciente,<sup>6,7,14,15</sup> y basado en ello se toman las decisiones terapéuticas pertinentes.

Existen por lo menos tres métodos para calcular el grado de estenosis carotídea por este método, siendo el más frecuente el usado en los estudios clínicos NASCET y ACAS (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*). El estudio angiográfico debe contar con por lo menos dos proyecciones distintas de la bifurcación carotídea (preferentemente AP, lateral y oblicuas). El grado de estenosis se mide entonces de aquella proyección donde la estenosis es mayor.<sup>16,25</sup> Con el método NASCET, se considera el porcentaje de reducción entre el diámetro de la luz residual en el sitio de la estenosis máxima y el diámetro distal de la arteria carótida interna sin estenosis. Otro método muy utilizado es el descrito en el estudio clínico ECST. Este método considera el

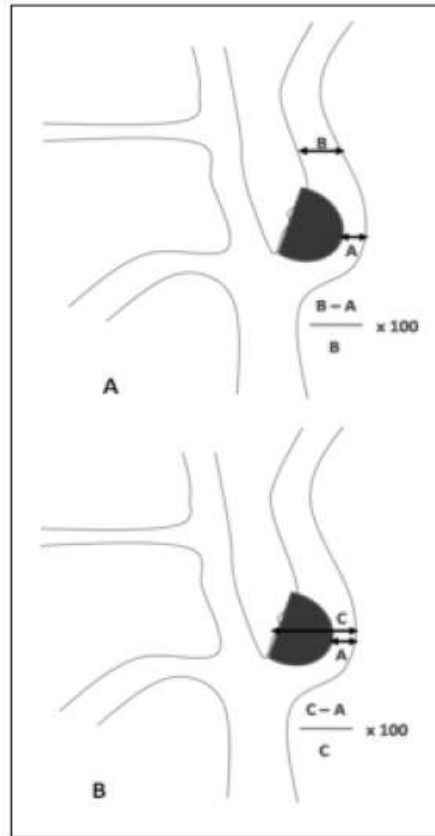


Figura 1. Determinación del porcentaje de estenosis en la arteria carótida interna a nivel de la bifurcación carotídea. Se muestran los métodos más utilizados en los estudios clínicos. A. NASCET y B. ECST.

porcentaje de reducción de la luz en el sitio de la estenosis desde un extremo de la pared interna al otro y el diámetro total de la arteria carótida interna en el mismo nivel de la estenosis, pero desde la superficie externa de la arteria de un lado al otro (Figura 1). La correlación entre ambos métodos es muy alta.<sup>44</sup>

En una revisión bibliográfica ambispectiva de centros considerados de excelencia, la tasa de complicaciones mayores para angiografía por cateterismo fue de 1% para infarto cerebral y 0.1% para muerte.<sup>26</sup> La experiencia reportada en NASCET fue semejante.<sup>17</sup>

1++



Existen métodos no invasivos para determinar el porcentaje de estenosis como: el ultrasonido Doppler, la angio-resonancia y la angio-tomografía; pero estos métodos sólo se deben de utilizar en combinación para una adecuada evaluación de la bifurcación.<sup>27-29</sup> Existe por un lado optimismo sobre la benevolencia de estos métodos diagnósticos<sup>24,29</sup> y por otro lado preocupa la frecuente inconsistencia de los resultados obtenidos entre los distintos centros que los utilizan.<sup>30,31</sup> Algunos investigadores han comentado su preocupación de que dichos métodos no sean del todo eficaces, y que se corra por tanto el riesgo de dejar pasar lesiones severas (casi-oclusiones o suboclusiones) diagnosticadas como oclusiones, o bien que se pueda estimar mal el grado de estenosis llevando con ello a una decisión terapéutica errónea.<sup>17,31</sup> Por otro lado, pese a las limitaciones de las técnicas no invasivas, conforme estas se ha vuelto más fácilmente disponibles y realizables que los estudios por cateterismo, han ido substituyendo –en los hechos– a esta última técnica. Un meta-análisis realizado en el Reino Unido reportó que la mayor disponibilidad de estas técnicas no invasivas de imagen redundaban en un mayor número de eventos de isquemia cerebral prevenidos, al hacer más expedito el proceso que lleva a los pacientes a la endarterectomía.<sup>32</sup>

Por todo lo anterior, parece claro que si bien la angiografía por sustracción digital continúa siendo el estándar de referencia para la toma de decisiones sobre terapéutica a seguir tras el diagnóstico de la enfermedad aterosclerosa carotídea, las técnicas no invasivas pueden utilizarse –preferentemente en combinación para incrementar su sensibilidad y especificidad cuando la angiografía por cateterismo no se encuentra disponible–.

Por otro lado, es necesario monitorizar la tasa de complicaciones de los centros que realizan angiografías por cateterismo, pues solo deberá realizarse dicho estudio por centros que puedan garantizar al paciente una morbimortalidad asociada a dicho procedimiento menor o igual a 1%.

#### RECOMENDACIONES

**A** La angiografía por cateterismo y sustracción digital continúa siendo el estándar de referencia en el diagnóstico de la enfermedad aterosclerosa de la bifurcación carotídea.

#### Sobre el tratamiento de angioplastia carotídea con colocación de stent

La angioplastia carotídea con colocación de stent, se encuentra actualmente en su apogeo en prácticamente todo el primer mundo debido a los grandes avances tecnológicos en la fabricación de dispositivos endovasculares, a pesar de que no existe evidencia sólida que apoye su uso.

La visión optimista es que es un método menos invasivo y menos cruento en comparación con la ventaja potencial de la endarterectomía, y con potencial de tener menos complicaciones locales relacionadas con las cirugías de cuello (ej. hematomas de cuello con compromiso de vía aérea, lesión de nervios craneanos), menor morbilidad cardiovascular y quizás una mejor relación costo-beneficio.

Por otro lado, la angioplastia carotídea con colocación de stent, es un método relativamente nuevo; sin embargo, sus beneficios y complicaciones se han venido conociendo gradualmente, conforme se reportan los resultados de estudios clínicos que investigan la eficacia y seguridad del procedimiento, en comparación con la endarterectomía. Existen cada vez más estudios clínicos controlados en donde se aleatoriza a los pacientes a tratamiento con angioplastia versus endarterectomía. Las técnicas de angioplastia han ido evolucionando y mejorando sin duda, desde las técnicas iniciales de solo angioplastia con balón, a las técnicas modernas de angioplastia con colocación de stent asistida con dispositivos de protección distal (filtros de protección y balones de protección). Es importante por ello considerar este punto al juzgar los resultados de los estudios que detallamos a continuación, los cuales representan la mejor evidencia científica a la fecha.

El primero de ellos fue detenido casi a su arranque (endarterectomía, n = 10 vs. angioplastia, n = 7) por la alta tasa de complicaciones en pacientes que fueron objeto de angioplastia; cabe comentar que el radiólogo era experto en intervencionismo periférico y no tenía formación especializada en neuro-intervencionismo, y su experiencia previa de angioplastia carotídea se limitaba a ocho procedimientos electivos.<sup>33</sup>

I-

El segundo estudio, conocido como *Carotid Artery and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study* (CAVATAS)<sup>34</sup> es un estudio multicéntrico que investigó en su primera fase si era o no factible realizar angioplastia en arterias vertebrales y carótidas extracraneales. El número de pacientes en cada brazo fue pequeño (angioplastia, n = 251 vs. endarterectomía, n = 253), no encontrando diferencias significativas ni en la tasa de IC discapacitante o muerte a 30 días de 6.4% para angioplastia y 5.9% para endarterectomía; ni en la frecuencia de IC durante el seguimiento en ambos grupos. Por otro lado, se presentó mayor frecuencia de lesión de nervios craneales bajos en endarterectomía (8.7% vs. 0%, p < 0.001).

Continuando con las publicaciones del grupo de estudio CAVATAS, en octubre de 2009 se realizaron dos publicaciones post hoc; la primera sobre re-estenosis ( $\geq 70\%$  u oclusión total), y la otra sobre seguimientos a cinco años, con un estimado de ocho años de seguimiento.

El primero de estos estudios demostró que la angioplastia tiene una incidencia de re-estenosis a cinco años mayor (30.7% vs. 10.5%) que la endarterectomía (30.7 vs. 10.5%; HR 3.17 IC95% de 1.89-5.32, p < 0.0001).<sup>35</sup> Es importante comentar que en el brazo de estudio de angioplastia, el grupo de pacientes con mayor re-estenosis fue el de angioplastia primaria con balón, cuando se le comparó con el grupo de pacientes con angioplastia con stent (HR 0.43 IC95% 0.19-0.97), por lo cual ya no se recomienda el uso de angioplastia primaria con balón.

El segundo estudio publicado, analizó los resultados clínicos finales.<sup>46</sup> En los 30 días perioperatorios se presentaron siete infartos menores más en el grupo de angioplastia que el grupo de endarterectomía, pero éstos duraron menos de siete días en recuperar; el resto de los eventos isquémicos y defunción fue similar en ambos grupos (n = 25 vs. n = 25). Después de este periodo perioperatorio, el resultado fue similar a largo plazo (cinco años, estimado a ocho años), en ambos grupos: infarto cerebral ipsilateral 11.3% vs 8.6% (HR 21,22 IC95% 0.59-2.54, NS), y cualquier infar-

to cerebral 21.1% vs. 15.4% (HR 1.66 IC95% 0.99-2.80, NS).

Otros estudios clínicos controlados han mostrado resultados no concluyentes. Un estudio que comparó endarterectomía (n = 112) vs. angioplastia con stent (n = 107) mostró que la primera era más efectiva y segura que la segunda. De hecho, las diferencias en contra de la angioplastia fueron tan relevantes (meta combinada: infarto cerebral ipsilateral y mortalidad general 3.6% vs. 12.1%, respectivamente; p = 0.022), que se detuvo el estudio.<sup>35</sup>

El estudio SAPPHERE (*Protected Carotid Artery Stenting versus endarterectomy in high-risk patients*) aleatorizó pacientes -por sorteo- con estenosis carotídea (30% sintomáticos) a endarterectomía vs. angioplastia con stent y dispositivo de protección distal (evita el embolismo de la placa de aterosclerosis relacionado al procedimiento).<sup>36</sup> Este estudio incluyó solamente a pacientes que eran considerados de alto riesgo quirúrgico, es decir, pacientes que en circunstancias de práctica médica común no hubieran sido considerado candidatos para endarterectomía por su alto riesgo de morbilidad perioperatoria, incluso, muchos de estos pacientes hubieran sido excluido de los estudios NASCET y ECST.

El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad del tratamiento endovascular. El desenlace primario pre-especificado era muerte, enfermedad cerebrovascular, infarto del miocardio a 30 días, infarto cerebral ipsilateral o muerte de causa neurológica desde los 31 días a un año. Los resultados favorecieron al tratamiento endovascular sobre la endarterectomía, con una reducción de riesgo absoluto de 7.9% (p = 0.05), indicando que se requieren tratar 13 pacientes con angioplastia con stent sobre endarterectomía para evitar un desenlace primario. Para el desenlace convencional, sin tomar en cuenta el infarto del miocardio, la diferencia absoluta del 2.9% a favor del tratamiento endovascular no alcanzó diferencia significativa (p = 0.36). En el seguimiento a tres años, publicado más recientemente, no se encontraron diferencias significativas para los puntos finales secundarios entre los dos grupos de tratamiento (reducción de riesgo absoluto de 2.3% a favor de la angioplastia, p = 0.71).

En 2006 se publicaron dos estudios clínicos controlados (SPACE: *Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients* y EVA-3S: *Stent Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in symptomatic patients*),<sup>37,38</sup> que comparaban angioplastia con stent vs endarterectomía, pero sólo incluyendo pacientes con enfermedad carotídea sintomática.

1++

En el estudio SPACE<sup>37</sup> diseñado bajo el concepto de no inferioridad y fue negativo al no demostrar la no inferioridad de la angioplastia versus la endarterectomía, si bien los desenlaces de infarto cerebral ipsilateral y/o muerte ocurrieron en una proporción semejante para ambos grupos (6.84% vs. 6.34% respectivamente;  $p = 0.09$ ). Asimismo, el estudio EVA-3S,<sup>38</sup> donde de nueva cuenta se buscaba demostrar que la angioplastia con colocación de stent no era inferior a la endarterectomía en pacientes con estenosis  $\geq 60\%$ , no sólo no demostró dicha no inferioridad, sino que el estudio hubo de ser detenido, toda vez que la colocación de stent resultó tener tasas de mortalidad y enfermedad cerebrovascular a los 30 días y seis meses de seguimiento significativamente mayores (9.6% vs. 3.9% y 11.7% vs 6.1% a 30 días y seis meses, respectivamente).

1+

Tanto los investigadores del estudio SPACE como los del estudio EVA-3S han reportado los resultados referentes al seguimiento a largo plazo (dos años y cuatro años, respectivamente) de los sujetos de dichos estudios, los cuales continúan mostrando en el primer caso,<sup>39</sup> ausencia de diferencia significativa entre ambos tratamientos (angioplastia 9.5% vs. endarterectomía 8.8%;  $p = 0.62$ ), o bien menor tasa de desenlaces secundarios para el grupo de endarterectomía (11.2% vs. 6.1%;  $p = 0.03$ ) en el segundo de los estudios (EVA-3S).<sup>40</sup> Todo parece indicar que el destino de los enfermos en el largo plazo, resulta en realidad ser función de la seguridad y eficacia del procedimiento en el periodo perioperatorio (los primeros 30 días), pues el mayor número de eventos de desenlace ocurre en este periodo.

1+

En mayo de 2009 se presentaron los resultados del estudio ICSS (*International Carotid Stenting Study* o CAVATAS-2),<sup>41</sup> el cual inclu-

yó pacientes sintomáticos con estenosis carotídea  $\geq 50\%$ . En este estudio la endarterectomía resultó ser significativamente más segura que la angioplastia con colocación de stent a los 30 y 120 días posteriores al procedimiento. El riesgo de tener un infarto cerebral, un infarto del miocardio o morir a los 120 días fue 3.4% mayor en el brazo de angioplastia con stent comparado contra endarterectomía (8.5% vs. 5.1%;  $p = 0.004$ ), aunque no hubo diferencias significativas en el número de infartos discapacitantes. En el sub-estudio con resonancia magnética que incluía valoración en secuencias de difusión (DWI) y FLAIR, el número de infartos cerebrales no discapacitantes documentados por este método fue cinco veces mayor en el brazo de angioplastia (46.% vs. 14.1%;  $p < 0.001$ ). La conclusión de estos autores es que la endarterectomía continua siendo el procedimiento de elección en pacientes con enfermedad carotídea sintomática.

1++

Un estudio clínico no controlado realizado en Estados Unidos CaRESS (*Carotid Revascularization Using Endarterectomy or Stenting Systems*) presentó resultados de un grupo de pacientes tratados con endarterectomía o angioplastia con stent y dispositivo de protección distal.<sup>47</sup> Los pacientes no fueron asignados por sorteo, y se incluyó un amplio espectro clínico, tratando de tener una población representativa de lo que sucede en la práctica médica común. Los resultados demostraron equivalencia de ambos procedimientos después de 4 años, incluyendo aquellos pacientes considerados de alto riesgo.<sup>47</sup>

1+

En febrero de 2010 se dieron a conocer, de forma preliminar, los resultados finales del estudio CREST, que a la fecha es el estudio de con mayor reclutamiento de pacientes ( $n = 2,502$ ) y que ha tenido un proceso muy estricto de credencialización de cirujanos e intervencionistas endovasculares. En el CREST se estudia tanto pacientes con estenosis sintomática ( $\geq 50\%$  por angiografía) como asintomática ( $\geq 60\%$  por angiografía) de la arteria carótida.<sup>48</sup>

1++

La mitad de los pacientes tenían enfermedad carotídea asintomática y el restante 50% eran sujetos con enfermedad carotídea sintomática. Este estudio fue realizado en 117 cen-

tro en Estados Unidos y Canadá en un periodo de nueve años. La meta final a 30 días de EVC, cardiopatía isquémica y muerte vascular (meta perioperatoria) fue de 5.2% para angioplastia con stent vs. 4.5% endarterectomía (NS). La meta final incluyó la meta perioperatoria y la presencia de infarto cerebral ipsilateral en el seguimiento, y se presentó en 7.2% en el grupo de angioplastia con stent vs. 6.8% endarterectomía (NS). Si bien se presentaron más infartos cerebrales en el periodo perioperatorio en el grupo de angioplastia, también se mostró mayor frecuencia de infartos al miocardio en el grupo de endarterectomía.<sup>48</sup>

Ya previamente en febrero de 2009 se habían presentado resultados parciales mostrando que la tasa de infarto cerebral a dos años y enfermedad vascular cerebral y/o muerte perioperatoria depende de la edad del paciente. En pacientes menores 68 años, este desenlace se presenta en 5% de los pacientes tratados con angioplastia vs. 9% de endarterectomía, en tanto que en pacientes de 68 años o más, el desenlace se presenta en 13.7 vs. 8.6%, respectivamente ( $p = 0.004$ ).<sup>43</sup> Sin lugar a duda, el grupo etario de mayor riesgo es el de 80 años o más.

En virtud de que estos resultados difieren de lo reportado en estudios precedentes, particularmente del ICSS,<sup>42,49</sup> es necesario esperar resultados de meta-análisis y -de ser posible- análisis de datos agrupados ("pool data analysis"), que permitan estimar, con mayor grado de certeza, si el intervencionismo endovascular (angioplastia/stent) debe considerarse igualmente seguro y eficaz que la endarterectomía carotídea.

Además, recientemente se publica un subestudio de neuroimagen del ICSS (International Carotid Stenting Study) que demuestra que los pacientes sometidos al procedimiento endovascular presentan mayor frecuencia de lesiones isquémicas (50%) que los sometidos a cirugía (17%) detectadas al día siguiente del procedimiento (OR 5.2 IC85% 2.8-9.8;  $p < 0.0001$ ), resultado que se mantiene al mes. Se concluye que existe una alta frecuencia de lesiones isquémicas en pacientes sometidos a terapia endovascular a pesar de utilizar los dispositivos protectores.<sup>50</sup>

2++

Por ahora, todo parece indicar que la endarterectomía continúa siendo el método de elección para el tratamiento de prevención secundaria de infarto cerebral, en aquellos pacientes con estenosis carotídea sintomática de por lo menos 50%. Sin embargo, a la luz de los hallazgos de los estudios aleatorizados que comparan angioplastia/stent vs. endarterectomía, la angioplastia con colocación de stents es la mejor alternativa para los pacientes en los que no es posible realizar endarterectomía y aquellos considerados de alto riesgo, dado su perfil de comorbilidades subyacente. Asimismo, es probable que dicho procedimiento endovascular sea también una alternativa segura y eficaz en pacientes con "perfil de riesgo normal". En ellos, cada caso deberá individualizarse.

#### ***Sobre los centros que realizan angioplastia con protección distal y colocación de stent***

De manera análoga a lo escrito en líneas arriba sobre consideraciones que deben tenerse respecto de los centros que realizan endarterectomía, también los centros que realizan angioplastia con colocación de stent carotídeo requieren de un sistema de auditoría ajeno a las personas que realizan este procedimiento endovascular, lo anterior con el objetivo de conocer la tasa de complicaciones (IC, infarto del miocardio, complicaciones cardiovasculares mayores ocurridos en los primeros 40 días de la realización de la angioplastia) en relación con dichos procedimientos. De acuerdo con los resultados del estudio SAPPHIRE, dicha tasa de complicaciones peri-procedimiento endovascular deberá ser igual o menor al 6% para el caso del paciente de alto riesgo que por dicha razón no es candidato a endarterectomía. Es recomendable, asimismo, que quienes realicen dicho monitoreo sean neurólogos que también vigilen que los síntomas que en un enfermo determinado dan lugar a la realización de angioplastia con colocación de stent, realmente sean síntomas de isquemia cerebral focal o bien de isquemia retiniana, compatibles con un ictus en territorio carotídeo.

#### **RECOMENDACIONES**

**A** La angioplastia con colocación de stent parece ser un técnica al menos similar en se-

guridad y eficacia a la endarterectomía en la prevención de la enfermedad vascular cerebral isquémica, en pacientes con enfermedad aterosclerosa carotídea extracraneal.

**B** La angioplastia con colocación de stent y empleo de protección distal puede indicarse para aquellos pacientes con estenosis carotídea sintomática severa (por lo menos mayor al 60%) que no sean candidatas a endarterectomía en función de un alto riesgo perioperatorio asociado a comorbilidad.

#### REFERENCIAS

- Marshall RS, Mohr JP. Current Management of ischemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 6-16.
- Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, et al. First Mexican Multicenter Registry on Ischemic Stroke (The PREMIER Study) Demographics, Risk Factors and Outcome. International Stroke Conference 2009. Poster Presentation.
- Barrett KM, Brott TG. Carotid Artery Stenting versus carotid endarterectomy: Current status. *Neurol Clin* 2006; 24: 681-95.
- Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457-63.
- Hennerici M, Hulsbomer HB, Lamerts D, Rautenberg W. Natural history of asymptomatic extracranial arterial disease. *Brain* 1987; 110: 777-91.
- Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymptomatic carotid stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1485-90.
- Dennis M, Bamford J, Saunderscock P, et al. Prognosis of Transient ischemic attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990; 21: 848-53.
- Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, et al. Survival and recurrence following stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1982; 32: 459-65.
- European Carotid Surgery Trialists'. MRC Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%), or mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
- Hobson RW II, Weiss DG, Fields WS, et al. and The Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *New Engl J Med* 1993; 328: 221-7.
- Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-8.
- Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid artery endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. *Lancet* 2004; 363: 1491-502.
- European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final result of the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 1415-25.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. North American carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics and progress. *Stroke* 1991; 22: 711-20.
- Barnett HJM, Meldrum HE. Carotid Endarterectomy. A Neurotherapeutic Advance. *Arch Neurol* 2000; 57: 40-5.
- Rothwell PM, Eliasziw M, Gurmikov SA, et al. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and non-disabling stroke. *Stroke* 2004; 35: 2855-61.
- Alamowith S, Eliasziw M, Barnett HJM. The risk and benefit of carotid endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke* 2005; 36: 27-31.
- Alamowitch S, Eliasziw M, Algra A, et al. Risks, causes and prevention of ischaemic stroke in elderly patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Lancet* 2001; 357: 1154-60.
- Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, et al. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population. *JAMA* 1998; 279: 1278-81.
- Chaturvedi S, Femino L. Are carotid endarterectomy complication rates being monitored? *Neurology* 1998; 50: 1927-8.
- Chaturvedi S, Aggarwal M, Murugappan A. Results of carotid endarterectomy with prospective neurology follow-up. *Neurology* 2000; 55: 769-72.
- Ringelstein EB. Skepticism towards carotid ultrasonography: A virtue, an attitude, or fanaticism? *Stroke* 1995; 26: 1743-6.
- Fox AJ. How to measure carotid stenosis. *Radiology* 1993; 186: 316-18.
- Hankey GJ, Warlow CP, Sellar RJ. Cerebral angiographic risk in mild cerebrovascular disease. *Stroke* 1990; 21: 2092-222.
- Patel MR, Kuntz KM, Klufas RA, et al. Perioperative assessment of the carotid bifurcation: Can MRA and duplex ultrasound replace contrast arteriography? *Stroke* 1995; 26: 1753-8.
- Magarelli N, Scarabino T, Simeone AL, et al. Carotid stenosis: a comparison between MR and spiral CT angiography. *Neuroradiology*. 1998; 40: 367-73.
- Howard G, Chambless LE, Baker WH, et al. A multicenter validation study of Doppler ultrasound versus angiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 166-73.
- Eliasziw M, Rankin RN, Fox AJ, et al. Accuracy and prognostic consequences of ultrasonography in identifying severe carotid artery stenosis. *Stroke* 1995; 26: 1747-52.
- Schwartz SW, Chambless LE, Baker WH, et al. Consistency of Doppler parameters in predicting arteriographically confirmed carotid stenosis. *Stroke* 1997; 28: 343-7.
- Wardlaw JM, Chapell FM, Stevenson M, et al. Accurate, practical and cost-effectiveness assessment of carotid stenosis in the UK. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-182.
- Naylor AR, Bolia A, Abbott R, Pye IF, et al. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. *J Vasc Surg* 1998; 28: 326-34.
- Brown MM, Rogers J, Bland JM. Endovascular versus surgical treatment of patients with carotid stenosis in the Carotid Artery and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1729-37.
- Albers MJ. Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs. carotid endarterectomy. *Stroke* 2001; 32: 325-d.
- Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493-501.
- The SPACE Collaborative Group. 30 day results of SPACE trial of stent protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368:

38. Mas JL, Chatellier G, Beyssens B, et al. Endarterectomy versus Stenting in patients with symptomatic severe carotid artery disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1660-71.
39. Eckstein H-H, Ringleb P, Allenberg J-R, et al. Results of the Stent protected angioplasty versus endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomized trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 893-902.
40. Mas JL, Trinquart L, Leys D, et al. Endarterectomy versus angioplasty in patients with severe carotid artery stenosis (EVA-3S) trial: results up to 4 years from a randomized multicentre trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 885-92.
41. [http://www.ion.ucl.ac.uk/cavatas\\_icss/downloads/FirstResultsofICSS.pdf](http://www.ion.ucl.ac.uk/cavatas_icss/downloads/FirstResultsofICSS.pdf). Consultado el 03 de Noviembre 2009.
42. Hobson RW 2<sup>nd</sup>. CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial): background, design and current status. *Semin Vasc Sur* 2000; 13: 139-43.
43. Hobson RW, Howard BJ, Roubin GS. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30 day stroke and death rates in the CREST lead-in phase. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1106-11.
44. Alexandrov AV, Bladin CF, Maggisano R, Norris JW. Measuring carotid stenosis. Time for a reappraisal. *Stroke* 1993; 24: 1292-6.
45. Bonati L, Ederle J, McCabe DJH, Dobson J, Featherstone RL, Ganes PA, Beard J, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM, on behalf of the CAVATAS Investigators. Long-term risk of carotid restenosis in patients randomly assigned to endovascular treatment or endarterectomy in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 898-907.
46. Ederle J, Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, Gaines PA, Beard JD, Venables GS, Markus HS, Clifton A, Sandercock P, Brown MM, on behalf of the CAVATAS Investigators. Endovascular treatment with angioplasty or stenting versus endarterectomy in patients with carotid artery stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): long-term follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 909-17.
47. Zarins CK, White R, Biethrich EB, Shackelton R, Siami F; for the CaRESS Steering Committee and CaRESS Investigators. Carotid Revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems (CaRESS): 4-Year Outcomes. *J Endovas Ther* 2009; 16: 397-409.
48. Brott TG. The randomized carotid revascularization endarterectomy vs stenting trial (CREST): primary results. Program and abstracts of the 2010 International Stroke Conference; February 23-26, 2010; San Antonio, Texa. Presentation 197.
49. Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, et al. For the International Carotid Stenting study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 985-97.
50. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, Flach HZ, et al. For the ICSS-MRI study group. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *The Lancet Neurology* 2010; 9: 353-62.

*Reimpresos:*

**Jorge Villarreal Careaga**  
 Alvaro Obregón 1106-102 Sur  
 Col. Guadalupe  
 80220, Culiacán, Sin.  
 Correo electrónico: [jvillarreal.neuro@gmail.com](mailto:jvillarreal.neuro@gmail.com)





RECOMENDACIONES DE LA AMEVASC

## Anticoagulación en la prevención secundaria de la enfermedad vascular cerebral<sup>♦</sup>

Marco Antonio Alegría,<sup>\*</sup> Antonio Arauz,<sup>†</sup> Luis Fernando Roa,<sup>†</sup> Juan Márquez,<sup>†</sup> Juan Calleja,<sup>†</sup> Adolfo Leyva,<sup>†</sup> Carlos Cantú,<sup>‡</sup> Fernando Barinagarrementeria,<sup>§</sup> José Luis Ruiz-Sandoval,<sup>||</sup> Jorge Villarreal,<sup>¶</sup> José Romano,<sup>††</sup> José G. Merino,<sup>‡‡</sup> Luis Murillo<sup>\*\*</sup> Juan Manuel Escamilla<sup>§§</sup>

<sup>\*</sup>Hospital ABC. <sup>†</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

<sup>‡</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

<sup>§</sup>Universidad del Valle de México de Querétaro.

<sup>||</sup>Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. <sup>¶</sup>Hospital General de Culiacán.

<sup>\*\*</sup>Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara.

<sup>††</sup>University of Miami School of Medicine and the Department of Neurology.

<sup>‡‡</sup>Suburban Hospital Stroke Program, Suburban Hospital, Bethesda, USA. <sup>§§</sup>Hospital Universitario de Nuevo León.

### INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la anticoagulación representa una de las estrategias más importantes para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica. El embolismo cerebral derivado de alteraciones cardíacas, es el responsable de alrededor del 20% de todos los casos de infarto cerebral (IC). Aproximadamente la mitad de los casos se deben a fibrilación auricular no valvular (FANV), 40% a enfermedad valvular cardíaca y 30% a trombo intramural.<sup>1</sup> En general, los pacientes con IC y enfermedad cardíaca tienen un riesgo elevado de recurrencia, por lo que deben ser tratados con anticoagulantes para reducir este riesgo.<sup>1,2</sup>

Otras indicaciones potenciales para el uso de anticoagulantes son: el IC secundario a disección arterial, a síndrome antifosfolípidos y en los casos de trombosis venosa cerebral. Adicionalmente, se han utilizado en casos de recurrencia a pesar de dosis óptimas de antiagregantes plaquetarios.<sup>3</sup>

### ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO CEREBRAL ATEROESCLEROSO

Una revisión sistemática que comparó anticoagulantes orales (AO) con antiagregantes en pacientes con IC no cardioembólico, incluyó un total de 4.007 pacientes de cinco ensayos clínicos controlados. No se encontraron diferencias en la mortalidad en los grupos de pacientes tratados con dosis bajas o intermedias de anticoagulación. Sin embargo, la mortalidad de cualquier causa se incrementó en el grupo tratado con AO a dosis altas (INR entre 3.0 y 4.5). La razón principal fue un exceso de complicaciones hemorrágicas.<sup>4</sup>

El estudio WARSS (*Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study*)<sup>5</sup> comparó el efecto de la warfarina (con INR entre 1.4 a 2.8) con el de la aspirina (325 mg/día) sobre la recurrencia de IC o sobre la muerte por cualquier causa dentro de los siguientes 2 años en pacientes con infarto no cardioembólico y sin estenosis carotídea sintomática. No se encontraron diferencias signifi-

♦ Guía realizada con apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).



tivas en ninguno de los resultados medidos entre los dos grupos de tratamiento.

El estudio WASID (*Warfarin vs Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease*)<sup>6</sup> comparó la Warfarina (INR entre 2 a 3) con aspirina (1,300 mg/d) para la prevención de EVC y muerte de origen vascular en pacientes con estenosis sintomática de una arteria intracraneal mayor. Este estudio fue detenido prematuramente después de que un análisis intermedio demostró que el uso de AO se asoció con incremento significativo de eventos adversos, principalmente hemorragias y a no ofrecer beneficios sobre la aspirina.

1++

Más recientemente, el brazo del estudio ESPIRIT (*European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*)<sup>7</sup> que comparó AO versus aspirina en pacientes con isquemia cerebral transitoria (ICT) o IC no incapacitante, mostró que los AO no fueron más efectivos que aspirina en la prevención de eventos vasculares y su uso incrementó el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

1+

#### RECOMENDACIONES

**A** Los anticoagulantes orales no se recomiendan para la prevención de eventos recurrentes en pacientes con infarto cerebral ateroscleroso.

#### ANTICOAGULACIÓN EN DISECCIÓN ARTERIAL

La disección de las arterias vertebrales y carótidas es reconocida como una causa común de infartos cerebrales particularmente en pacientes jóvenes.<sup>8</sup> La disección de las arterias carótidas y vertebrales puede ocurrir espontáneamente o como resultado de trauma, teniendo un efecto de trivial a severo. El mecanismo de infarto asociado con la disección incluye la formación de trombo intraluminal con embolización distal, propagación del coágulo, e infarto hemodinámico debido a una estenosis u oclusión crítica de la arteria. La disección intracraneal es mucho menos común que la disección extracraneal de la arteria carótida y puede causar infarto o hemorragia, incluyendo hemorragia subaracnoidea.<sup>8,9</sup>

Las estrategias antitrombóticas en la prevención de IC en pacientes con disección de arterias cervicales incluyen anticoagulación o antiplaquetarios. La anticoagulación temprana se ha propuesto como estándar de tratamiento basándose en el hecho de que el riesgo de recurrencia es mayor durante los primeros días que siguen a la disección.<sup>8,9</sup> Sin embargo, no existen a la fecha ensayos clínicos que comparen anticoagulación con antiagregantes plaquetarios. En tanto se obtienen resultados de ensayos clínicos aleatorizados, la mejor evidencia con respecto al uso de antitrombóticos en pacientes con disección arterial cervical la proveen los siguientes estudios:

Una revisión sistemática de Cochrane conjuntó los datos de 327 pacientes con disección carotídea de 26 series de casos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a muerte, discapacidad o recurrencia (con anticoagulación 1.7%, con antiplaquetarios 3.8%, y sin tratamiento 3.3%).<sup>10</sup>

2++

En una revisión sistemática con datos de 762 pacientes provenientes de 33 series de casos retrospectivos y una prospectiva (22 series de disección carotídea, tres de disección vertebral y nueve de ambas), no encontró diferencias significativas en el riesgo de muerte (1.8% anticoagulación vs. 1.8% antiplaquetarios) o recurrencia (1.9% anticoagulación vs. 2.0% antiplaquetarios).<sup>11</sup>

2++

Un estudio prospectivo<sup>12</sup> de 298 pacientes con disección arterial carotídea tratados con anticoagulantes (202 pacientes) y antiplaquetarios (96 pacientes) tampoco encontró diferencias en la incidencia de eventos isquémicos (5.9% vs. 2.1%) y eventos hemorrágicos (2% vs. 1%) por lo que concluyó que la probabilidad de recurrencia en pacientes con disección arterial carotídea es muy baja y probablemente independiente del tipo de terapia antitrombótica que se use.

1++

Los esquemas de tratamiento propuestos hasta ahora son arbitrarios y se basan en la alta tasa de recanalización que se observa entre el 3er y 6to mes después de la disección, pero rara vez después de este tiempo;<sup>13</sup> en la frecuencia elevada de microémbolos detectados por Doppler Transcraneal en estos casos; y en el

2+

patrón embolígeno por imagen de la mayoría de los IC.<sup>14,15</sup> Por lo tanto, se ha sugerido mantener anticoagulación durante un periodo de tres a seis meses y considerarla por tiempo mayor sólo en los pacientes con eventos recurrentes.

Existe cierta reserva al tratar con anticoagulantes en las siguientes condiciones; extensión intracraneal de la disección, debut clínico con hemorragia subaracnoidea, imagen de pseudoaneurisma intracraneal y en los casos con IC con transformación hemorrágica o con extensión mayor de 2/3 de la arteria cerebral media y/o escala clínica de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (*National Institute of Health stroke scale: NIHSS*) mayor de 15.<sup>16,17</sup>

#### RECOMENDACIONES

- C** En pacientes con disección arterial cervical se recomienda el uso de anticoagulantes cuando se encuentre presente alguna de las siguientes condiciones: trombo flotante libre, ataques isquémicos transitorios de repetición, oclusión o pseudo-clusión de la arteria disecada y/o señales transitorias de alta intensidad (HITS) detectadas por US Doppler transcraneal.
- B** La anticoagulación en pacientes con disección arterial carotídea e infarto extenso (NIHSS > 15 o de 2/3 del territorio de la arteria cerebral media), transformación hemorrágica del área infartada o presencia de aneurisma intracraneal concomitante está contraindicada.
- C** La duración de la terapia anticoagulante (INR 2.0-3.0) será de tres a seis meses o hasta la recanalización del vaso evidenciada por imagen (Angio TAC, Angio IRM o Angiografía por sustracción digital).
- B** La terapia anticoagulante más allá de tres meses puede ser considerada en aquellos pacientes con eventos isquémicos recurrentes.

#### ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO CEREBRAL SECUNDARIO A ESTADOS HIPERCOAGULABLES

##### En trombofilias hereditarias

Las trombofilias hereditarias (tales como la deficiencia de proteína S, C o antitrombi-

na III, el factor V de Leiden o la mutación del gen de la protrombina G20210A) se han asociado con IC, aunque los hallazgos de los diferentes estudios son hasta ahora controvertidos, principalmente en sujetos mayores de 50 años y con otros factores de riesgo vascular. Aun en menores de 45 años, los resultados de diferentes estudios no son consistentes.

- 2- Un estudio de IC criptogénico en pacientes menores de 50 años, mostró mayor riesgo de IC con mutación del gen de la protrombina (OR 3.75, IC 95% 1.05 a 13.34), pero no con el FVL.<sup>18,19</sup> 2+

Tres meta-análisis han examinado las mutaciones más frecuentemente estudiadas (FVL, MTHFR, mutación del gen de la protrombina 20210A). El primero de ellos encontró asociaciones significativas entre IC y FVL (OR 1.33, IC95% 1.12-1.58), IC y MTHFR C677T (OR 1.24, IC95% 1.80-1.42) y PT 20210A (OR 1.44, IC95% 1.11-1.86).<sup>20</sup> 1+

El segundo metanálisis exploró la asociación entre IC y FVL, PT 20210A, y MTHFR C677T en eventos arteriales (infarto al miocardio, IC o enfermedad vascular periférica) y únicamente encontró significancia modesta con PT 20210 A (OR 1.32, IC 95% 1.03 a 1.69) y MTHFR C677T (OR 1.20, IC 95% 1.02 a 1.41). Estas asociaciones fueron especialmente significativas en sujetos menores de 55 años.<sup>21</sup> 1+

El tercer metanálisis, evaluó el polimorfismo de la MTHFR C677T, que se asocia con niveles elevados de homocisteína. El OR para IC fue de 1.26 (IC 95% 1.14 a 1.40) para TT versus CC homocigotos.<sup>22</sup> 1+

La presencia de trombosis venosa es una indicación clara de tratamiento a corto y largo plazo, dependiendo de las circunstancias clínicas y hematológicas. Sin embargo, no existen guías de manejo para prevención secundaria de IC. 2+

Algunas series han mostrado que pacientes con historia de eventos trombóticos recurrentes se benefician con anticoagulación a largo plazo.<sup>23</sup> 2++

## RECOMENDACIONES

- C En pacientes con IC secundario a trombofilias hereditarias y presencia de trombosis venosa profunda se sugiere tratamiento con anticoagulantes.
- C En pacientes con IC secundario a trombofilias hereditarias y ausencia de trombosis venosa profunda tanto la terapia con anticoagulantes, como los antiagregantes plaquetarios son alternativas razonables.
- C En pacientes con historia de eventos trombóticos recurrentes debe considerarse la anticoagulación a largo plazo.
- √ Se sugiere evaluar la presencia de trombosis venosa profunda en pacientes con infarto cerebral secundario a trombofilias hereditarias.

### Anticoagulación en infarto cerebral secundario a síndrome antifosfolípido primario

Está claramente establecido que el síndrome antifosfolípido primario (SAP) es un factor que incrementa el riesgo de IC, de ICT y de trombosis venosa cerebral (TVC) en sujetos menores de 55 años.<sup>24</sup>

En el estudio APASS (*Antiphospholipid antibodies in stroke study*),<sup>25</sup> 9.7% de los pacientes con IC y 4.3% de los sujetos controles fueron positivos para anticardiolipinas.

En el estudio de cohorte "Euro-phospholipid Project Group"<sup>24</sup> en la que 1,000 pacientes con SAP han sido seguidos a partir de 1999 con el objetivo de evaluar las manifestaciones clínicas, inmunológicas y la expresión del SAP, la trombosis venosa profunda y el infarto cerebral fueron las complicaciones venosa y arterial más frecuentes.

Múltiples estudios han mostrado una tasa elevada de recurrencia en sujetos jóvenes con positividad para anticuerpos antifosfolípidos e IC.<sup>25-27,28</sup>

En un estudio de pacientes con eventos trombóticos arteriales y venosos, y positividad de anticuerpos anticardiolipina en dos ocasiones separadas por tres meses, el tratamiento con mayor intensidad de anticoagulación fue de mayor beneficio que el tratamiento convencional con anticoagulación.<sup>27</sup>

El estudio colaborativo WARSS/APASS<sup>28</sup> comparó anticoagulación oral con INR entre 1.4 a 2.8 y aspirina (325 mg) en la prevención de un nuevo IC en pacientes con anticardiolipinas positivas. No se encontraron diferencias significativas en el resultado final para el desenlace compuesto de infarto al miocardio, IC, ICT, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar entre pacientes tratados con warfarina (RR 0.99, IC 95% 0.75-1.31, p = 0.94) o aspirina (RR 0.94, IC 95% 0.78-1.28, p = 0.71).

Hasta el momento no se ha definido la duración ideal del tratamiento anticoagulante, aunque la mayoría de los autores coinciden en sugerirlo por largos periodos de tiempo, si no es que de por vida.

Una revisión sistemática<sup>29</sup> de tromboprolaxis en pacientes con diagnóstico confirmado de SAP, incluyó nueve estudios de cohorte (siete de ellos retrospectivos), cinco subanálisis de otros estudios, y dos ensayos clínicos. Los autores concluyeron que en pacientes con infarto cerebral y títulos de anticardiolipinas bajos en una sola determinación no tienen incremento del riesgo de eventos recurrentes. Mientras que pacientes con SAP definido y eventos arteriales o recurrencia de los mismo, el riesgo de nuevos eventos de INR de entre 2.0 a 3.0. Por lo anterior se sugiere mantener dosis bajas de anticoagulación (INR de 2.0 a 3.0) en pacientes con bajo riesgo y niveles de anticoagulación mayor (INR entre 3.0 y 4.0) en pacientes de alto riesgo.

## RECOMENDACIONES

- B Para pacientes con infarto cerebral secundario a síndrome antifosfolípidos se recomienda anticoagulación oral.
- B En pacientes con riesgo bajo de nuevos eventos, el nivel de anticoagulación sugerido elevado de recurrencia, el nivel de anticoagulación sugerido es de INR entre 3.0 y 4.0.

### ANTICOAGULACIÓN EN INFARTO CEREBRAL O ATAQUE ISQUÉMICO TRANSITORIO (AIT) SECUNDARIO A EMBOLISMO DE ORIGEN CARDIACO

El cardioembolismo no constituye un padecimiento como tal, sino que más bien corres-

ponde a un síndrome con una diversidad de causas o condiciones clínicas que confluyen en el evento final de enviar material embólico a la circulación cerebral. A continuación se enlistan las enfermedades cardíacas potencialmente embolígenas, catalogadas como de riesgo alto, intermedio y bajo, de acuerdo a su porcentaje de embolismo anual:<sup>1,2, 29-31</sup>

Enfermedades de alto riesgo (mayor al 6% anual):

- Mixoma auricular.
- Endocarditis infecciosa.
- Prótesis valvular mecánica.
- Estenosis mitral con fibrilación auricular.
- Infarto del miocardio anterior con trombo intracavitario.
- Fibrilación auricular no valvular (FANV).

Enfermedades de riesgo intermedio:

- Estenosis mitral sin fibrilación auricular.
- Aneurisma ventricular.
- Insuficiencia mitral.
- Prolapso de la válvula mitral con cambios mixomatosos.
- Endocarditis no bacteriana.

Enfermedades de riesgo bajo (menor al 1% anual):

- Prolapso de la válvula mitral.
- Infarto no extenso del miocardio inferior.
- Válvula protésica biológica.
- Calcificación del anillo mitral.

### Fibrilación auricular

Tanto la fibrilación auricular paroxística, como permanente son predictores potentes de IC y de recurrencia.<sup>31,32</sup> Numerosos ensayos han demostrado que la FA es la principal causa de embolismo cardíaco, explicando más de 75,000 casos de infarto cerebral por año.<sup>32</sup> En pacientes con FA el riesgo temprano de recurrencia es de 5% en las dos siguientes semanas.<sup>33</sup>

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados han demostrado en forma concluyente que la terapia con AO en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), mediante dosis

1++

ajustadas de warfarina, reduce el riesgo de recurrencia hasta en 60%. En pacientes previamente tratados con aspirina, el riesgo de EVC recurrente es del 10%. Sin embargo, este riesgo se reduce del 12 al 4% por año con el uso de AO.<sup>33-35</sup>

La revisión Cochrane concluyó que la AO es más efectiva para la prevención de todos los eventos vasculares (OR 0.68, IC 95% 0.54 a 0.85) e IC (OR 0.53, IC 95% 0.41 a 0.68), lo que equivale a 60 menos eventos recurrentes por año por cada 1,000 pacientes tratados. Las tasas de eventos hemorrágicos intra y extracraneales no se incrementaron significativamente en pacientes que recibieron anticoagulación.<sup>34</sup>

A pesar de que la frecuencia de FANV se incrementa con la edad y el mayor riesgo de EVC es en mayores de 75 años, los AO son subutilizados en este grupo. Un estudio que comparó dosis ajustadas de AO, con INR entre 2 y 3 contra aspirina 300 mg al día en un grupo de octogenarios, encontró más eventos adversos en los tratados con aspirina (33% vs. 6%,  $p = 0.0022$ ).<sup>35</sup>

2++

La intensidad óptima de la anticoagulación para la prevención de IC en pacientes con FANV parece ser de 2.0 a 3.0. Resultados de un estudio de casos y controles y un ensayo clínico controlado sugieren que la eficacia de la anticoagulación disminuye significativamente con INR menor de 2.0, mientras que con INR mayor de 3.0 se incrementa el riesgo de hemorragia.<sup>33,36</sup>

2++

La evidencia actual sugiere que la eficacia de la aspirina es sustancialmente menor que la de los AO. Los resultados del análisis combinado de tres ensayos clínicos controlados sugieren que la reducción del riesgo relativo con aspirina, comparado contra placebo es de 21% (IC 95% 0 a 38) y en un reciente meta-análisis donde se observó una reducción de IC en un 22% (6-35%), en pacientes con antiagregantes en comparación con grupo de control.<sup>37</sup>

1++

A la fecha, los datos relacionados con otras opciones de antiagregantes plaquetarios o combinación de los mismos, tampoco han mostrado mayor beneficio comparado contra AO.

El estudio ACTIVE (*Atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events*)<sup>38</sup> comparó la combinación de aspirina más clopidogrel (n = 3,335) con warfarina (INR objetivo, 2.0 a 3.0; n 3371). El estudio se detuvo tempranamente debido a la clara evidencia de superioridad de la anticoagulación oral (RR 1.44 [1.18 a 1.76]; p = 0.0003).

De acuerdo con los resultados de estudios de casos y controles, no existe evidencia que la combinación de anticoagulación con antiagregantes reduzca el riesgo de IC comparado contra sólo anticoagulación, por lo que a menos que exista contraindicación, los pacientes con FA e IC deben recibir anticoagulación a largo plazo, más que aspirina.<sup>39</sup>

De manera similar, en pacientes con FANV y eventos de isquemia cerebral a pesar de anticoagulación terapéutica, no existe evidencia de que el incremento de la intensidad de anticoagulación o el añadir antiagregantes plaquetarios, confiera protección adicional para eventos isquémicos futuros.<sup>32,37</sup>

Gage, *et al.* en el Registro Nacional de FA validaron la escala CHADS 2 como una práctica estratificación de riesgo de infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular no reumática. En el cuadro 1 se presenta cómo quedaría el puntaje.<sup>40</sup>

Cuadro 1.

Puntaje	Riesgo	Frecuencia observada por año
0	Bajo	1.5%
1	Moderado	2.5%
2	Moderado	3.5%
>2	Alto	>5.0%

Esta escala consiste en asignar un punto por cada uno de los factores de mayor riesgo y dos puntos cuando existe historia de EVC previa o isquemia transitoria. Los factores de mayor riesgo son (CHADS 2): C = Insuficiencia cardíaca congestiva, H= Hipertensión arterial, A = Edad mayor de 75 años, D = diabetes mellitus, S = Infarto cerebral o ICT previa. La estratificación de riesgos se traduce en términos de número necesario a tratar

(NNT), en donde se requiere de anticoagular a 250 pacientes de bajo riesgo, a 83 de riesgo moderado y a 42 de riesgo alto para prevenir un evento embólico cerebral, y a 25 pacientes con historia de isquemia previa, para prevenir una recurrencia.

#### RECOMENDACIONES

**A** En pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria secundaria a embolismo de origen cardiaco con riesgo mayor se sugiere anticoagulación con IRN en rangos entre 2 y 3.

**A** En pacientes con infarto cerebral o ICT secundarias a fibrilación auricular debe ofrecerse anticoagulación oral con rangos de INR entre 2 y 3.

√ Se sugiere el uso de la escala CHADS2 para estratificación de riesgos en pacientes con FANV.

#### Infarto agudo al miocardio y trombo intraventricular izquierdo

El IC o embolismo sistémico puede ocurrir hasta en 12% de los pacientes con infarto al miocardio y trombo intraventricular izquierdo. El riesgo es mayor en pacientes con infarto al miocardio de pared anterior y se calcula hasta del 20% en pacientes con infarto anteroapical extenso.

Aunque el riesgo de embolismo es mayor en los primeros tres meses, éste se mantiene constante en pacientes con disfunción miocárdica persistente, falla cardíaca congestiva o FA.<sup>41</sup>

Para los casos en los que se identifica la presencia de un trombo mural post-infarto cardiaco, se ha sugerido de acuerdo con diferentes series y guías de tratamiento, el uso de anticoagulantes orales con INR de entre 2 y 3, por un periodo de tres meses.<sup>3,30</sup>

El uso concomitante de aspirina con AO se basa en las guías ACC/AHA para pacientes con infarto al miocardio y elevación del ST.<sup>30</sup>

#### RECOMENDACIONES

**B** Para pacientes con IC o ICT secundaria a infarto agudo al miocardio y trombo mural

del ventrículo izquierdo, se sugiere anticoagulación oral con INR entre 2 y 3, por lo menos durante 3 meses.

**B** En pacientes con IAM puede utilizarse aspirina.

**C** En pacientes con IC y cardiomiopatía dilatada tanto la AO (INR de entre 2 y 3) o antiagregantes plaquetarios pueden considerarse para la prevención de recurrencia.

### Cardiomiopatía

Aunque la frecuencia de IC no se ha relacionado con la severidad de la falla cardíaca, dos estudios clínicos encontraron que la incidencia de IC era inversamente proporcional a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

En el estudio SAVE (*Survival and Ventricular Enlargement Study*).<sup>42</sup> la tasa de eventos isquémicos cerebrales en pacientes con FEVI de 29 a 35% fue de 0.8% por año, mientras que en pacientes con FEVI  $\leq$  28% fue de 1.7% año. Se observó un incremento del 18% en el riesgo de IC por cada 5% de disminución de la FEVI.

La anticoagulación oral se ha utilizado en estos casos, sin embargo no existen a la fecha ensayos clínicos que demuestren su eficacia.

El estudio WASH (*warfarin/aspirin study in heart failure*)<sup>43</sup> no mostró diferencias significativas en los desenlaces primarios (EVC o IAM no fatales o muerte vascular) entre los grupos de tratamiento con warfarina, aspirina o clopidogrel. Sin embargo, este estudio fue terminado prematuramente por su pobre reclutamiento, por lo que el poder final del mismo fue reducido.

Dos estudios en pacientes con infarto agudo de miocardio encontraron que la warfarina (INR entre 2.8 a 4.8) redujo el riesgo de IC en comparación con el placebo en un seguimiento de 37 meses. En el estudio SAVE,<sup>42</sup> tanto con aspirina como con warfarina se redujo el riesgo de EVC contra el no uso de antitrombóticos. Sin embargo, con warfarina la reducción del riesgo de IC se extendió a pacientes con cardiomiopatía isquémica y no isquémica.<sup>44</sup>

Datos de estudios retrospectivos sugieren que a pesar del riesgo de complicaciones hemorrágicas con el uso de anticoagulación crónica, su uso reduce la mortalidad y tasas de recurrencia de IC en pacientes con función alterada del VI.<sup>45</sup>

2++

### RECOMENDACIONES

**B** Para pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria secundaria a cardiomiopatía dilatada, tanto la anticoagulación oral (INR, 2.0-3.0) como los antiagregantes plaquetarios pueden considerarse para la prevención de eventos recurrentes.

### Valvulopatías

Debido a que la frecuencia y a que las consecuencias permanentes de los eventos tromboembólicos son peores que las complicaciones hemorrágicas por el uso de anticoagulación, estos generalmente se recomiendan, especialmente cuando la enfermedad valvular cardíaca se asocia a FA.

En enfermedad reumática de la válvula mitral el embolismo recurrente ocurre en 30 a 65% de los casos con eventos embólicos previos. Entre 60 y 65% de las recurrencias se presentan durante el primer año, principalmente en los seis primeros meses. Aunque no existen ensayos aleatorizados, múltiples estudios observacionales, han reportado que la anticoagulación a largo plazo reduce efectivamente el riesgo embolismo sistémico en estos pacientes.<sup>46</sup>

Aunque el prolapso de la válvula mitral, la calcificación del anillo mitral y enfermedad valvular aórtica son generalmente inocuos, algunos estudios han mostrado su asociación con fenómenos embólicos en pacientes en los que no se logran documentar otras fuentes de embolismo. Sin embargo, no existen ensayos clínicos que comparen la efectividad de la anticoagulación sobre los antiagregantes plaquetarios y la baja tasa de recurrencias no parece justificar el uso de AO.<sup>46,47</sup>

En prótesis valvulares cardíacas, la principal evidencia de que los AO son efectivos proviene de un ensayo que comparó anticoagulación con-

1+

tra diferentes regímenes de antiagregación durante seis meses de seguimiento.<sup>46-48</sup> Las complicaciones tromboembólicas ocurrieron más frecuentemente en el grupo tratado con antiagregantes (RR 60 a 79%), aunque la incidencia de sangrado fue también mayor en el grupo tratado con warfarina.

Algunas guías<sup>49</sup> de prevención en EVC sugieren decidir la intensidad de anticoagulación en relación con el riesgo tromboembólico asociado al tipo de prótesis. Para prótesis de primera generación se recomienda mantener INR entre 3 y 4.5, de 3.0 a 3.5 para prótesis de segunda generación, en posición mitral y 2.5 a 3.0 para prótesis de segunda generación en posición aórtica.

### RECOMENDACIONES

- A Para pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria secundarias a enfermedad valvular mitral reumática, con o sin fibrilación auricular, debe considerarse la anticoagulación oral a largo plazo con INR de 2.5 (rango de 2 a 3).
- B Para pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria y prolapso de la válvula mitral o calcificación del anillo mitral, los antiagregantes plaquetarios deben ser considerados.

#### Anticoagulación en pacientes con IC y foramen oval permeable

El foramen oval permeable (FOP) con corto circuito de derecha a izquierda es más frecuente en pacientes con IC criptogénico (44-66%) comparado con la población general (más de 27%).<sup>50,51</sup>

En un estudio de pacientes con IC criptogénico y FOP que fueron tratados con aspirina por un periodo de 4 años, la frecuencia de IC recurrente fueron de 2.3% para FOP aislado, de 15.2% para la combinación de FOP y aneurisma de septum inter-atrial (ASIA) y de 4.2% para quienes no presentaban ninguna de las dos condiciones.<sup>52</sup>

En el estudio PICSS (*PFO in Cryptogenic Stroke Study*) los pacientes con infarto cerebral y FOP no tuvieron un incremento signifi-

cativo de recurrencia o muerte a dos años, comparado con aquellos sin FOP y no hubo diferencias significativas en la tasa de eventos a dos años entre aquellos tratados con warfarina vs aspirina. Los pacientes con IC criptogénico con o sin un FOP tuvieron un riesgo de IC recurrente y muerte debida a cualquier causa un poco menor cuando se trataron con warfarina, que con aspirina, pero esta diferencia no fue significativa.<sup>52,53</sup>

El subanálisis de pacientes con FOP de un ensayo clínico controlado, que comparó AO y aspirina, mostró que la tasa de recurrencia de IC o muerte a los dos años fue de 14.3% de los pacientes con FOP vs. 12.7% de los pacientes sin FOP (OR = 0.86 95% IC 0.41 a 1.80), sin diferencia significativa entre los pacientes con FOP tratados con aspirina o warfarina.<sup>53</sup>

Se ha propuesto el cierre del FOP como una alternativa terapéutica en prevención a largo plazo de eventos recurrentes mediante cirugía o con un dispositivo de cierre colocado por cateterismo. Aunque no se encontraron ensayos clínicos de cierre del FOP comparado con tratamiento médico, la evidencia de revisiones sistemáticas de series de casos sugiere que el cierre percutáneo del FOP reduce el riesgo de forma similar a la terapia médica con antiagregantes plaquetarios.

Una revisión sistemática<sup>54</sup> identificó seis estudios (895 pacientes) con manejo médico, 10 estudios (1,355 pacientes) con cierre percutáneo del FOP. A un año, la tasa de embolismo cerebral recurrente fue de 0 a 4% con el cierre transcáteter del foramen oval y de 3.8 a 12% con el tratamiento médico. Desafortunadamente, existieron grandes limitaciones en los estudios incluidos; la información proviene principalmente de estudios no controlados que utilizaron definiciones no estandarizadas y diferentes tiempos de seguimiento, y los pacientes tenían diferentes características basales. Estas diferencias no permiten llegar a conclusiones definitivas a favor de uno u otro tratamiento.

Más recientemente un meta-análisis<sup>55</sup> de los estudios publicados, analizó un total de 15 estudios, cuatro de ellos con inclusión de grupo control con IC criptogénico sin FOP. En estos

últimos estudios el riesgo relativo combinado de IC o ICT fue de 1.1 (IC 95% 0.8 a 1.5). La tasa absoluta de eventos recurrentes en los 15 estudios fue de 4.0 eventos IC o ICT por 100 personas/año (IC 95% de 3.0 a 5.1) y la tasa de isquemia cerebral fue de 1.6 por 100 personas/año (IC 95% 1.1 a 2.1). La evidencia actual no sugiere un incremento de eventos recurrentes en pacientes tratados médicamente.

#### RECOMENDACIONES

**B** Los pacientes con infarto cerebral criptogénico y presencia de foramen oval permeable deben ser tratados con antiagregantes plaquetarios para reducir el riesgo de recurrencia.

#### ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOSIS VENOSA CEREBRAL

La trombosis de los senos venosos cerebrales puede tener diversas presentaciones clínicas. Puede cursar asintomática, ser gradualmente progresiva o presentarse con síntomas severos.<sup>56</sup> Su pronóstico sigue siendo poco predecible, por lo que el tratamiento está dirigido a disminuir las complicaciones y secuelas neurológicas asociadas a ella.

Dos estudios han mostrado diferentes resultados. El primero de ellos, un ensayo clínico, comparó las dosis ajustadas de heparina fraccionada contra placebo en 20 pacientes. Fue detenido prematuramente debido a la eficacia de la heparina. De los diez pacientes que recibieron heparina, ocho presentaron recuperación completa; entre los que recibieron placebo, sólo uno tuvo recuperación completa, seis tuvieron déficit neurológicos persistentes y tres murieron ( $p < 0.01$ ).<sup>57</sup>

En la misma publicación, los autores reportaron un estudio retrospectivo de 43 pacientes con TVC y sangrado intracraneal, 27 de los cuales habían recibido heparina con dosis ajustada. El porcentaje de mortalidad fue del 15% en el grupo de la heparina, comparado con el 69% en el grupo sin heparina.<sup>58</sup>

Otro estudio comparó la nadroparina (90 U/kg dos veces al día) contra placebo. Los pacientes con hemorragia intracraneal causada por la TVC también fueron incluidos. Después

de 12 semanas, 13% (3 de 30 pacientes) en el grupo de la anticoagulación y 21% (seis de 29 pacientes) en el grupo placebo tuvieron un desenlace pobre, con un beneficio absoluto del 7% y una reducción del riesgo relativo (RRR) de 38% en el grupo de la nadroparina, una diferencia que no alcanzó significancia estadística. Hubieron dos muertes menos en el grupo de la nadroparina (dos vs. cuatro) y ninguna nueva hemorragia cerebral sintomática. También hubo dos veces más pacientes con hipertensión intracraneal aislada en el grupo placebo (28% vs. 13%) que con el grupo de la nadroparina.<sup>59</sup>

Un análisis combinado de estos dos estudios menciona que el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular es segura y parece ser efectiva para mejorar el pronóstico funcional de los pacientes, pero por el tamaño de los estudios no se alcanza significancia estadística. Se recomienda el juicio clínico para las decisiones individuales.<sup>60</sup>

Después de usar heparina, se recomienda continuar con AO. El valor de INR meta se sugiere entre 2.0 y 3.0. El tiempo por el que debe continuarse la anticoagulación no se conoce con precisión y no hay ensayos aleatorizados que aborden éste tema. Diferentes guías de tratamiento recomiendan prolongar el uso de anticoagulante por tres meses si la trombosis fue secundaria a un factor transitorio (i.e. embarazo), 6-12 meses si es idiopática o por estado protrombótico "leve" y en forma indefinida en pacientes con trombofilia "severa".<sup>30,60</sup>

#### RECOMENDACIONES

**B** En pacientes con trombosis venosa cerebral se sugiere anticoagulación con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular en la etapa aguda.

**C** Posterior a la etapa aguda, debe ofrecerse anticoagulación oral con rangos de INR entre 2 y 3.

**C** Se recomienda prolongar el uso de anticoagulante por 3 meses si la trombosis fue secundaria a un factor transitorio (i.e. embarazo), 6-12 meses si es idiopática y en forma indefinida en pacientes con trombofilia "severa".



REFERENCIAS

1. Cardiogenic brain embolismo: the second report of cerebral embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989; 46: 727-41.
2. Brodelick JP, Phillips SJ, O'Fallon M, Frey W JP. Relationship of cardiac disease to stroke occurrence, recurrence and mortality. *Stroke* 1992; 23: 1250-6.
3. Albers G, Amarencu P, Easton D. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126: 483S-485IS.
4. Algra A, Schryver E, Van Gijn J. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2009.
5. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P, for the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. (WARSS). A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001; 345:1444-51.
6. Marc I, Chimowitz, Michael J, Lynn, Harriet Howlett-Smith, et al. Comparison of Warfarin and Aspirin for Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-16.
7. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(2):115-24.
8. Nedeltchev K, Aufder Maur T, Georgiadis D, et al. Ischemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 2191-5.
9. Markus H. Antiplatelet therapy vs. anticoagulation in cervical artery dissection: rationale and design of the Cervical Artery Dissection in Stroke Study (CADISS). *Cervical Artery Dissection in Stroke Study Trial Investigators. Int J Stroke* 2007; 2(4): 292-6.
10. Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD000255.
11. Menon R, Kerry S, Norris JW, Markus HS. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1122-7.
12. Georgiadis D, Arnold M, von Buedingen HC, Valko P, Sarikaya H, Rousson V, Mattle HP, Bousser MG, Baumgartner RW. Aspirin vs anticoagulation in carotid artery dissection: a study of 298 patients. *Neurology* 2009; 72: 1810-15.
13. Schievink WI. The treatment of spontaneous carotid and vertebral artery dissections. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15: 316-21.
14. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-11.
15. Droste DW, Junker K, Stogbauer F, Lowens S, et al. Clinically silent circulating microemboli in 20 patients with carotid or vertebral artery dissection. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 181-5.
16. Metso TM, Metso AJ, Helenius J, Haapaniemi E, Salonen O, Porras M, et al. Prognosis and safety of anticoagulation in intracranial artery dissections in adults. *Stroke* 2007; 38: 1837-42.
17. Engelter ST, Brandt T, Debette S, et al. Antiplatelets versus anticoagulation in cervical artery dissection. *Stroke* 2007; 38: 2605-11.
18. Aznar J, Mira Y, Vaya A, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 1031-4.
19. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, Di Minno G. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33: 51-6.
20. Casas JP, Hingorani AD, Bautista LE, Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. *Arch Neurol* 2004; 61: 1652-61.
21. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146: 948-57.
22. Hyers TM, Agnely G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001; 119(Supl. 1): 176S-193S.
23. Levine SR, Brey RL, Tilley BC. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
24. Cervera R, Boffa MC, et al. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009; 18: 889-93.
25. Kittner SJ, Gorelick PB. Antiphospholipid antibodies and stroke: an epidemiological perspective. *Stroke.* 1992; 23 (Suppl.): 1-19-1-22.
26. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Salowich-Palm L, Kokkinos J, Kostrzema B, Perry M, Havstad S, Carey J. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol.* 1995; 38: 119-24.
27. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133-8.
28. Levine SR, Brey RL, Tilley BC, Thompson JL, Sacco RL, Sciacca RR, Murphy A, Lu Y, Costigan TM, Rhine Levin B, for the APASS investigators. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004; 291: 576-84.
29. Low molecular weight heparinoid, ORG10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998; 279: 1265-72.
30. Sacco R, Adams R, Albers G. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; American Heart Association/American Stroke Association Council on stroke. *Stroke* 2006; 37: 577-617.
31. Goldstein M, Barnett HJM, Orgogozo JM, Sartorius N, Symon L, Vereshchagin NV. Stroke-1989: Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and Other Cerebrovascular Disorders. *Stroke* 1989; 20: 1407-31.
32. Lip GYH, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007; 6: 981-93.
33. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 1449-57.
34. Aguilar MI, Hart R. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane database Syst Rev* 2005; 3: CD001927.
35. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 297-305.
36. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.

38. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 14; 360(20): 2066-78.
39. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-8.
40. Gage BF, Waterman AD, Shannon W. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke. Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
41. Loh E, Sutton MS, Wun CC. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
42. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz* 1993; 18(Suppl. 1): 430-5.
43. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157-64.
44. Group SR. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction: Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
45. Loh E, Sutton MS, Wun CC, Rouleau JL, Flaker GC, Gottlieb SS, Lamas GA, Moye LA, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 251-7.
46. Sun J, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374: 565-71.
47. Hanson MR, Hodgman JR, Conomy JP. A study of stroke associated with prolapsed mitral valve. *Neurology* 1978; 23: 341.
48. Dale J, Myhre E, Storstein O, Stormorken H, Efskind L. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977; 94: 101-11.
49. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, Edmunds LH Jr, Fedderly BJ, Freed MD, Gaasch WH, McKay CR, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Rahimtoola SH, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gibbons RJ, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998; 98: 1949-84.
50. Lechat P, Mas JL, Lascault G. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med* 1988; 318: 1148-52.
51. Mas JL, Zuber M. Recurrent cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both and cryptogenic stroke or transient ischemic attack: French Study Group on Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm. *Am Heart J* 1995; 130: 1083-8.
52. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation* 2002; 105: 2625-31.
53. Rodriguez CJ, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP, for the PICSS Investigators. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke*. 2003; 34: 2097-102.
54. Khairy P O'Donnell CP, Landzberg, M. Transcatheter Closure versus Medical Therapy of Patent Foramen Ovale and Presumed Paradoxical Thromboemboli. A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2003; 139: 753-60.
55. Almekhafi MA, Wilton SB, Rabi DM, Ghali WA, Lorenzetti WA, Hill MD. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale. A meta-analysis. *Neurology* 2009; 73: 89-97.
56. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis—a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-213.
57. Einhaupl KM. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
58. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-8.
59. Stam JS, de Bruijn S, deVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002, DOI: 10.1002/14651858.CD002005.
60. Einhaupl K. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 553-9.

*Reimpresos:*

**Dr. Antonio Arauz**  
 Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral  
 Instituto Nacional de Neurología y  
 Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
 Insurgentes Sur 3877,  
 Col. La Fama,  
 14269, México, D.F.  
 Tel.: 5606.3822 ext.: 446  
 Correo electrónico: arauz@prodigy.net.mx



# Recanalization of Vertebral Artery Dissection

Antonio Arauz, MD, MSc, PhD; Juan Manuel Márquez, MD; Carol Artigas, MD;  
Jorge Balderrama, MD; Hector Orrego, MD

**Background and Purpose**—We investigated the predictors and time course for recanalization after vertebral artery dissection.

**Methods**—We prospectively studied 61 consecutive patients with confirmed diagnoses of vertebral artery dissection without intracerebral hemorrhage. Neuroimaging and clinical follow-up were performed at presentation and at 3, 6, and 12 months.

**Results**—We included 61 patients with confirmed vertebral artery dissection; 19 were evaluated and followed up with conventional angiography, 24 with MR angiography, and 18 with CT angiography. Fifty-one patients had a stenotic dissection, 7 had an occlusive dissection, one had a double-lumen image, and 2 had a pseudoaneurysm. The estimated rate of complete recanalization after vertebral artery dissection was 45.9% at 3 months, 62.3% at 6 months, and 63.9% at 12 months. We found no association between outcome and complete or partial recanalization nor did we find any factors associated with recanalization.

**Conclusions**—These results suggest that recanalization of vertebral artery dissection occurs mainly within the first 6 months after the onset of symptoms regardless of the location or pattern of the dissection. (*Stroke*. 2010;41:00-00.)

**Key Words:** ischemic stroke ■ outcome ■ recanalization ■ vertebral artery dissection

Vertebral artery dissection (VAD) is a well-recognized cause of ischemic stroke in the vertebrobasilar circulation territory of young and middle-aged adults.<sup>1,2</sup> Little is known about the natural history because most of the studies are based on spontaneous carotid artery dissection (SCAD). Despite the dearth of information, recurrent dissection has only rarely been reported, and prognosis tends to be good.<sup>3,4</sup>

Selective digital subtraction angiography has long been the gold standard for diagnosis and follow-up. However, this technique is not without risk.<sup>5</sup> A noninvasive method is therefore needed to detect, monitor, and follow-up this condition. In a recent ultrasound follow-up study in patients with SCAD, Nedelchev et al<sup>6</sup> found that recanalization occurs mainly within the first 6 months after the onset of symptoms. However, the evaluation of VAD by using duplex ultrasonography remains difficult because of the small size of the vertebral arteries, their deep location, frequent anatomic variations, and surrounding structures.<sup>7,8</sup> MR angiography (MRA) and CT angiography (CTA) offer potential advantages for the noninvasive assessment of extracranial vascular disease and have previously been proven useful for the detection of VAD.<sup>9–11</sup> Sequential neuroimaging examinations can indicate recanalization or normalization of the blood flow and may be helpful for the decision to discontinue antithrombotic therapy. However, the appropriate timing for follow-up examinations has not yet been defined. We undertook this

study to investigate the predictors and the time course of recanalization of VADs using digital subtraction angiography, MRA, and CTA.

## Subjects and Methods

Prospectively collected data for all patients presenting with first-time VAD at the National Institute of Neurology (Mexico City) from January 2003 through December 2008 were reviewed. All patients underwent an etiologic workup during the acute phase, which included physical and neurological examination, routine blood examinations, an electrocardiogram, and an assessment of the cerebral arteries of the neck. Inclusion criteria consisted of (1) compatible clinical signs and symptoms of VAD with definite angiographic, CTA, or MRA findings of dissection in the vertebral artery; (2) acute infarcts within the vertebrobasilar circulation territory on diffusion-weighted imaging; and (3) no evidence of luminal irregularities, stenosis, or occlusions in vertebral artery or the other cervical and intracranial arteries that would be suggestive of atherosclerosis. Patients presenting with subarachnoid hemorrhage were treated in a neurosurgical unit and were not included in the present study.

Risk factors for VAD and ischemic stroke were defined as follows: a history of antihypertensive, antidiabetic, or antilipidemic treatment or blood pressure >140/90 mm Hg; total cholesterol value >200 mg/dL; low-density lipoprotein >100 mg/dL; or triglycerides >150 mg/dL without treatment or fasting blood glucose >100 mg during the hospital stay. The other evaluated vascular risk factors evaluated were current smoking status, which was derived from patient interviews or medical records, and history of migraine, which was determined using the standard diagnostic criteria.

Received September 23, 2009; final revision received November 23, 2009; accepted November 24, 2009.

From the Stroke Clinic (A.A., J.M.M., C.A., H.O.) and the Neuroradiology Department (J.B.), Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Mexico City, Mexico.

Correspondence to Antonio Arauz, MD, MSc, PhD, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Insurgentes sur 3877, Colonia la Fama, Mexico City, ZC 14269. E-mail: arauz@innn.edu.mx

© 2010 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.568790

The subtypes of cerebral infarcts were classified as follows: (1) vertebral perforator infarcts: a small perforating arterial infarct in the medulla, including lateral medullary infarct and medial medullary infarct; (2) basilar perforator infarcts: a small perforating arterial infarct in the pons, including paramedian pontine infarcts; and (3) and (4) small scattered infarct and small infarct: multiple or unique small (largest diameter <1 cm), scattered dot-shaped infarcts involving the territory of the vertebral artery, basilar artery, posterior inferior cerebellar artery, anterior inferior cerebellar artery, superior cerebellar artery, and/or posterior cerebral artery.

The location of the dissection was defined by standard anatomic categories. The V1, V2, and V3 segments (V1 from the origin to C6, V2 from C6 to C2, and V3 from C2 to the dura) and the V4 segment from the dura to the basilar artery. Three groups were defined according to the proximal site of the dissection: group (1) extracranial vertebral artery dissections originating from the extracranial segment and group (2) intracranial vertebral artery dissections originating from the intracranial segment; and (3) simultaneous involvement of both the extracranial and intracranial segments. VADs were also categorized according to the history of trauma.

The initial neuroradiological studies were performed within the first week of diagnosis (range, 1 to 12 days after the onset of VAD symptoms). The choice of the initial and subsequent imaging procedures was at the discretion of the treating neurologist. Follow-up examinations to assess recanalization were performed at 3, 6 and 12 months. Complete recanalization was diagnosed when imaging showed normal findings, and partial recanalization was diagnosed when imaging revealed a reduction in the degree of stenosis or a change from occlusion to a stenosis. Once the follow-up imaging showed complete recanalization, no further examinations were performed.

Clinical follow-ups were also performed at 3, 6, and 12 months. No selection criteria with respect to aspirin or anticoagulants were applied, and all treatments were initiated once the diagnosis was confirmed. Stroke severity on admission was assessed with the National Institutes of Health Stroke Scale<sup>12</sup> and functional outcomes were assessed using the modified Rankin Scale. Modified Rankin Scale scores of 0 to 2 were defined as "favorable" outcomes and scores of 3 to 6 were defined as "unfavorable" outcomes. The local ethics committee approved this study.

## Techniques

### Angiography

Digital subtraction angiography with selective catheterization of the vertebral arteries was performed in 19 patients (19 VADs) within 1 week of the onset of the neurological symptoms. Angiographic findings of a double lumen (the presence of a false lumen or an intimal flap), stenosis involving an irregular long or short segment (the pearl and string sign), occlusion involving either the entire vertebral artery or only one segment of the artery, or a pseudoaneurysm associated with a narrowed arterial lumen were used as reliable angiographic findings indicative of VAD.<sup>13</sup> Of the other reported abnormal findings suggesting vertebrobasilar artery dissection, a string sign, tapered narrowing, total occlusion with proximal distension, and retention of contrast medium, were not considered pathognomonic signs. Although a finding of resolution of stenosis on follow-up angiography was considered a reliable angiographic sign of vertebrobasilar artery dissection, patients with initial arteriograms that did not reveal the double-lumen sign or the pearl and string sign were not included in this study.

### CT Angiography

CTA was performed in 18 patients (18 VADs). Axial source images were evaluated to confirm the findings of MIP images or to explore new findings missed on the MIP images. The window widths and levels were adjusted to allow a clear delineation of the enhanced lumen, intramural hematoma, and calcification. The criteria for diagnosing a VAD using CTA were as follows: (1) a narrowed centric or eccentric lumen surrounded by crescent-shaped, mural thickening and an associated increase in the external diameter; (2) an

abrupt or tapered occlusive lumen and an associated increase in the external diameter; or (3) an aneurysmally dilated lumen or a dilated and narrowed lumen with or without crescent-shaped mural thickening or an intimal flap. Increased external diameter was determined by comparing it with the segment proximal to the dissection.<sup>10</sup> Follow-up CTAs were available for 18 patients.

### Magnetic Resonance Angiography

MRA examinations (24 patients; 24 VADs) were performed on a 1.5-T scanner and included both carotid arteries and the V1 to V4 segments of the vertebral arteries; the aortic arch was not within the excitation volume. The images were reconstructed using an MIP algorithm to render the projection MR angiograms from different viewing angles. If the vertebral artery was not adequately delineated on the projections or the source images, additional 2-dimensional time-of-flight-sensitive fast low-angle shot images were obtained. Occlusion referred to nonvisualization of flow in either sequence. The criterion for a mural hematoma was an eccentric residual lumen surrounded by a semilunar signal alteration. A dissecting aneurysm was diagnosed when an aneurysmal dilatation was accompanied by a mural hematoma. The location of the arterial changes was defined according to the criteria used for CTA that is described previously.<sup>5,11</sup>

## Statistics

Data analysis was performed with the statistical package SPSS 13. The  $\chi^2$  test was performed for crosstabulation analysis. The following variables were analyzed: age, sex, history of trauma, baseline National Institutes of Health Stroke Scale score, smoking status, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, history of migraine, and location of VAD. Next, forward stepwise analysis was performed to determine the independent associations between recanalization and other clinical and radiological factors. All variables that had a probability value of <0.25 on the univariate analysis were included in the multivariate analyses. The Kaplan-Meier method was used to determine the likelihood of recanalization at 3, 6, and 12 months.

## Results

We evaluated 74 consecutive patients with VAD. All patients presented with symptoms of ischemia in the vertebrobasilar territory. Of the 74 patients, 13 patients were not included because the baseline and follow-up neuroimaging techniques used were different and 2 patients had vertebral artery occlusion of unknown cause. Therefore, a total of 61 consecutive patients (64% men) aged 20 to 48 years (mean 34.6 $\pm$ 7 years) with confirmed VAD were included in the study. The most common vascular risk factors were smoking (28%), alcohol use (21%), and hypertension (16%). Nontraumatic dissections were more frequent than traumatic ones (64% versus 36%); 19 of the trauma cases (29%) were related to minor trauma and 4 (6%) to major trauma. A total of 8 patients were treated with aspirin and 53 were anticoagulated.

Of the 61 VADs, 19 were evaluated and followed up with digital subtraction angiography, 24 with MRA, and 18 with CTA. With respect to neuroimaging features, 51 (83%) were classified as a stenotic dissection (including 27 tapered) and 7 (11.5%) were classified as an abrupt occlusive dissection (4 in V1, one in V2, and 2 in the V4 segment). One case (1.6%) showed a double-lumen image and 2 (3.3%) had pseudoaneurysms. Twenty-one (34%) were in the V1 to V4 segments, 6 (9.8%) in the V2 to V4 segments, 19 (31%) in the V3 to V4 segments, 11 (18%) in the V1 to V2 segments, and 4 (6.6%) in the V4 segment.

**Table 1. Baseline Characteristics in Patients With and Without Complete Recanalization**

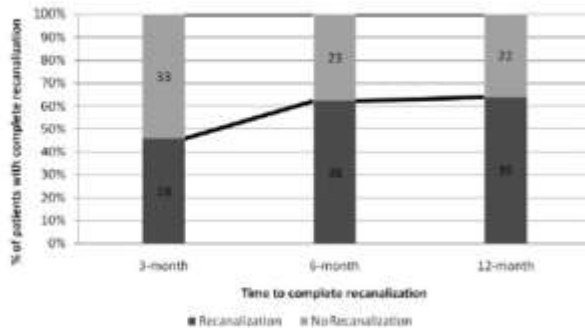
	Complete Recanalization		P*
	Yes (n=39; %)	No (n=22; %)	
Mean age±SD, years	33±7	37±8	0.10
Male	25 (65)	14 (64)	1.00
Hypertension	5 (13)	5 (23)	0.47
Diabetes mellitus	1 (3)	1 (4)	1.00
Current smoking	11 (28)	6 (27)	1.00
Hypercholesterolemia	4 (10)	1 (5)	0.64
Migraine	3 (8)	1 (5)	1.00
Minor trauma	10 (26)	8 (36)	0.39
Alcohol use	9 (23)	4 (18)	0.75
Left vertebral artery	20 (51)	14 (64)	0.42
Aspirin use	5 (13)	3 (14)	1.00
Oral anticoagulation	34 (87)	19 (86)	1.00

\*Difference between subgroups by  $\chi^2$  test or t test.

**Recanalization of VAD**

All patients underwent follow-up imaging studies equivalent to the ones used for diagnosis during hospitalization. Imaging showed complete recanalization in 28 (46%) cases at the 3-month follow-up, in 38 (62%) at the 6-month follow-up, and in 39 (64%) at the 12-month follow-up. The presenting clinical characteristics of cases with and without recanalization during follow-up are shown in Table 1. Cardiovascular risk factors, a history of migraine, and minor or major trauma did not differ between the 2 groups. None of the initial neuroimaging findings were more frequent in the group of VADs with complete recanalization. Of the extracranial VADs, 7 (63.2%) had complete recanalization, whereas of the 4 intracranial VADs, 3 (75%) and 29 (63%) of the 46 extra-/intracranial VADs, respectively, showed complete recanalization ( $P>0.5$ ) and at follow-up.

The estimated rate of complete recanalization according to the Kaplan-Meier method was 45.9% (95% CI, 39.5% to 52.3%) at 3 months, 62.3% (95% CI, 56.1% to 68.9%) at 6 months, and 63.9% (95% CI, 57.8% to 70%) at 12 months. The Figure shows in a histogram the time when recanalization was observed at Month 3, Month 6, and Month 12.



**Figure.** Time to complete recanalization.

**Table 2. Pattern of Vertebral Dissection, Outcome, and Recanalization**

	Complete Recanalization		P
	Yes (n=39; %)	No (n=22; %)	
Stenotic dissection	18 (46)	6 (27)	0.18
Tapered	15 (38)	12 (54)	0.28
Occlusive dissection	4 (10)	3 (8)	0.6
Others	2 (5)	1 (11)	1.0
Favorable outcome (modified Rankin Scale $\leq 2$ )	36 (92)	19 (49)	0.42
Initial NIHSS	6±3	6±3	0.84
12-month NIHSS	3±3	3±3	0.75

NIHSS indicates National Institutes of Health Stroke Scale.

**Clinical Follow-Up**

None of the patients had further ischemic neurological symptoms during follow-up. Favorable outcomes (modified Rankin Scale  $\leq 2$ ) were observed in 55 (90.2%) of the 61 patients and were as frequent for VADs with complete recanalization (35 of 55 patients) as for those without complete recanalization. Also, good outcomes were equally frequent for extracranial and intracranial VADs. After multiple regression analysis, sex, history of minor trauma, vascular risk factors, a history of migraine, location of VAD, vertebral artery occlusion, and the type of antithrombotic treatment were not independently associated with clinical outcome (Tables 1 and 2).

**Discussion**

Angiography is the current imaging method of choice for the diagnosis of VAD. However, findings with conventional angiography are helpful but not always diagnostic of VAD.<sup>6,23</sup> Therefore, the diagnosis may be suspect unless the angiographic findings are interpreted in conjunction with clinical presentation or follow-up studies.<sup>22,25</sup> With advances in CT and MRI techniques, CTA and MRA are gradually replacing angiography for diagnosis. In this prospective observational study, CTA and MRA seem to be reliable tools for diagnosis and follow-up of VAD, especially when combined with the patient's history and clinical examination. CTA and MRA have the advantage of being less invasive and

may facilitate decisions on the duration of therapy with anticoagulants or antiplatelet agents.

Similar to previous reports,<sup>3,14</sup> the present study confirms that VADs occur predominantly in middle-aged adults. The mean age of our patients was 34.6 years. However, we emphasize that VADs, according to other studies,<sup>15</sup> occurs not only in young adults, but also in older adults. In the present series, 64.5% of the patients were men, which is in accordance with previous reports.<sup>15,16</sup> Although the role of sex in VAD is controversial, some authors report evidence of a male preponderance as high as 83%.<sup>14</sup> There are several genetic and environmental factors that could potentially contribute to these sex differences that need to be further studied.

Although extracranial VADs have been reported to be more common than intracranial VADs,<sup>16</sup> in the present study, we found a surprisingly high simultaneous involvement of both the extracranial and intracranial segments. In our series, the isolated involvement of the intracranial segment was only 6.6%. Intracranial extension probably occurs more frequently than previously thought. The location of the vascular abnormality (intracranial versus extracranial) does not seem to play a role in the likelihood of recanalization ( $P=0.27$ ) or even in the functional prognosis of intracranial dissections presenting with ischemic symptoms. Previously, De Bray et al<sup>17</sup> described a poorer prognosis for intracranial VADs but we found no difference.

With regard to the pattern of dissection, a double-lumen image and pseudoaneurysms were found in 4.9% of the patients, and stenotic dissection was observed in 84% of patients with 44% of stenotic dissection images being tapered, results that are very similar to the respective values of 83% and 35% that were reported in a previous population-based study.<sup>18</sup> None of these patterns had an impact on the probability of recanalization ( $P>0.05$  for string sign ending in total occlusion; pseudoaneurysm, and double lumen;  $P=0.28$  for string sign).

In an earlier series of 130 consecutive cases,<sup>16</sup> we found that recanalization occurs over a period of 6 months in only 36% of the patients, which stands in contrast to a rate of up to 88% in 3 to 6 months reported by Mas et al.<sup>3</sup> However, in the present study, complete recanalization occurred in 64% of patients within the first 6 months. The reason for this discrepancy in 2 series from the same institution is not clear. The discrepancy could be based on the fact that our previous report included patients seen as early as the late 1970s using different and older imaging techniques.

The complete recanalization rate that we observed is similar to the results of previous studies.<sup>7,19</sup> In the Wessels et al series,<sup>7</sup> complete recanalization was found in 64% of patients, whereas De Bray et al<sup>17</sup> reported complete recanalization in 9 (50%) of 18 patients with intracranial VAD and in 4 (36%) of 11 with extracranial VAD. Using digital subtraction angiography as the follow-up technique, Lee et al<sup>18</sup> found complete recanalization in 63% of the 19 patients with VAD with a mean time to achieve complete recanalization of 8.6 months (range, 3 weeks to 56 months) by combining data from 37 VAD cases.

Complete recanalization of VADs was observed mainly within the first 6 months after the onset of symptoms. These findings are in accordance with the results of SCAD studies<sup>6</sup> reporting that 60% of vessel recanalization occurs within 6 months. The ideal timing of initial and follow-up investigations for evaluation of VAD and vessel patency remains unknown. It is known that recanalization is a dynamic process that may begin days or weeks after the initial dissection.<sup>13</sup> Due to the time periods at which the investigations were conducted, our study was unable to identify the exact timing of recanalization. However, the time course of VAD recanalization observed in this series supports the current clinical practice of maintaining antithrombotic therapy only for the first 6 months after the onset of symptoms or until complete recanalization is observed.

In the study by Nedelchev et al,<sup>6</sup> an occlusive SCAD was an independent negative predictor of complete recanalization, which occurred in only 45% of the occlusive dissections studied, but we observed no difference in the rate of complete recanalization when complete occlusion was present. Also, we did not observe any association between hypertension and other cardiovascular risk factors and the recanalization rates. However, our patients were younger than the patients included in the studies that reported such an association.<sup>10</sup>

The present study is not capable of addressing the role of oral anticoagulation or antiplatelet therapy in recanalization rates. In accordance with previous results in VAD and SCAD patients, our results show that complete recanalization did not influence functional outcomes in patients with stroke.

The present study has several limitations. The choice and duration of antithrombotic therapy were at the discretion of the treating physician, but it can be argued that current evidence has not compared different antithrombotic treatments. Another limitation is the use of different imaging techniques for follow-up, but again, the decision about the choice of imaging method was at the discretion of the attending doctors at the time of arrival and depended on the availability of equipment. To address this, we used the same imaging method at diagnosis and follow-up, and we excluded those patients who did not meet this requirement. Finally, and more importantly, the lack of asymptomatic patients and patients with transient ischemic attack is something to be taken into account. This limitation, however, was unavoidable due to the fact that our center is a tertiary referral hospital. It is very likely that most asymptomatic patients or patients with transient ischemic attack were evaluated and discharged at primary or secondary centers for symptoms/signs that did not raise suspicion of VAD and thus were never referred to our center.

In conclusion, similar to SCAD, complete recanalization of VADs usually occurs within 6 months after the onset of symptoms independent of the location or the pattern of the vascular defect. MRA and CTA appear to be safe and accurate methods for following up of patients with VAD. However, a patient series with standardized follow-up imaging methods is needed to determine the use of each technique and to detect possible variations between the different imaging methodologies.

## Disclosures

None.

## References

- Nedelchev K, Der Maur TA, Georgiadis D, Arnold M, Caso V, Mattle HP, Schrods G, Remonda L, Sturzenegger M, Fischer U, Baumgartner RW. Ischaemic stroke in young adults: predictors of outcome and recurrence. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:191-195.
- Bainjarementeria F, Figueroa T, Huebe J, Cantú C. Cerebral infarction in people under 40 years: etiologic analysis of 300 cases prospectively evaluated. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6:75-79.
- Leys D, Moulin T, Stojkovic T, Begue S, Chavot D, for the DONALD Investigators. Follow-up of patients with history of cervical artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 1995;5:43-49.
- Touzé E, Gauvrit JY, Muulin T, Meder JF, Braçard S, Mas JL. For the multicenter survey on natural history of cervical artery dissection. Risk of stroke and recurrent dissection after a cervical artery dissection: a multicenter study. *Neurology*. 2003;61:1347-1351.
- Mas JL, Boussier MG, Hasboun D, Laptane D. Extracranial vertebral artery dissections: a review of 13 cases. *Stroke*. 1987;18:3037.
- Nedelchev K, Bickel S, Arnold M, Sarikaya H, Georgiadis D, Sturzenegger M, Mattle HP, Baumgartner RW. Recanalization of spontaneous carotid artery dissection. *Stroke*. 2009;40:449-504.
- Wessels T, Mossi M, Krings T, Klörsch C, Harter JU. Extracranial and intracranial vertebral artery dissection: long-term clinical and duplex sonographic follow-up. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:472-479.
- Brant-Zawadzki M, Heiserman JE. The roles of MR angiography, CT angiography, and sonography in vascular imaging of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18:1820-1825.
- Auer A, Felber S, Schmidauer C, Waldenberger P, Aichner F. Magnetic resonance angiographic and clinical features of extracranial vertebral artery dissection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:474-481.
- Chen CJ, Tseng YC, Lee T-H, Hsu HL, See LC, Multisection CT. Angiography compared with catheter angiography in diagnosing vertebral artery dissection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:769-774.
- Leclerc X, Lucas C, Godefroy O, Nicol L, Moretti A, Leys D, Provo JP. Preliminary experience using contrast-enhanced MR angiography to assess vertebral artery structure for follow-up of suspected dissection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:1482-1490.
- Bratt T, Adams HPJ, Olinger CP, Marler JR, Basran WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989;20:864-832.
- Hosoya T, Adachi M, Yamaguchi K, Haku T, Kayama T, Kato T. Dissection clinical and neuroradiological features of intracranial vertebrobasilar artery. *Stroke*. 1999;30:1083-1090.
- Pelkonen O, Takkakoski T, Leinonen S, Pyhtinen J, Lepojärvi M, Sotaniemi K. Extracranial internal carotid and vertebral artery dissections: angiographic spectrum, course and prognosis. *Neuroradiology*. 2003;45:71-77.
- Metsu TM, Metsu AJ, Salonen O, Haapaniemi E, Puntala J, Arto V, Helenius J, Kaste M, Taittasmak T. Adult cervicocerebral artery dissection: a single-center study of 301 Finnish patients. *Eur J Neurol*. 2009;16:656-661.
- Arauz A, Hoyos L, Espinosa C, Cantú C, Bainjarementeria F, Román G. Dissection of cervical arteries: long-term follow-up study of 130 consecutive cases. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22:150-154.
- De Bray JM, Penisson-Besnier I, Debas F, Emile J. Extracranial end intracranial vertebrobasilar dissections: diagnosis and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;63:46-51.
- Lee VH, Brown RD, Mandrekar JN, Mokri BL. Incidence and outcome of cervical artery dissection: a population-based study. *Neurology*. 2006;67:1809-1812.
- Caso V, Paciaroni M, Corru F, Hamam M, Milio P, Pellicciotti GP, Pagnetti L, Gallai V. Recanalization of cervical artery dissection: influencing factors and role in neurological outcome. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17:93-97.



# Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

FINAL PROOF





## CONCLUSIONES

En el presente documento de tesis se incluyen 9 comunicaciones científicas en las cuales participe y que fueron realizadas durante el periodo de estudio de la maestría en ciencias médicas, dichas publicaciones abordan aspectos específicos de la EVC y fueron llevadas a cabo en estrecha colaboración con el Dr. Ángel A. Arauz Góngora, tutor de esta tesis y con otros investigadores dentro del campo de la neurología vascular en México.

La publicación más reciente: *“Endovascular Treatment: Balloon Angioplasty Versus Nimodipine Intra-arterial for Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage”*, junto con *“Conservative Treatment of a Ruptured Inflammatory Infectious Aneurysm Caused by Neurocysticercosis”*, constituyen los inicios en la línea de investigación de terapia endovascular neurológica (TEN), especialidad de la cual me gradué en febrero de 2012. En adición estos trabajos, actualmente se encuentra en revisión el trabajo correspondiente a la tesis de la especialidad en TEN que versa acerca de la nefropatía por medio de contraste en pacientes sometidos a angiografía cerebral. En el futuro se vislumbran trabajos que conjuguen la neurología vascular clínica con la TEN a través de la correcta aplicación de la metodología científica para contestar preguntas de investigación relevantes al estudio de la EVC.

También es de mencionarse la publicación: *“Disparities in Stroke Type and Vascular Risk Factors Between 2 Hispanic Populations in Miami and Mexico City”*, la cual se realizó en colaboración con la escuela de medicina de Miami, Florida y que permitió comparar los factores de riesgo vascular presentes en 2 poblaciones de hispanos en EEUU, las cuales hasta épocas recientes se consideraban como una sola población homogénea. Actualmente, gracias a estudios como el nuestro cada vez más investigadores reconocen la gran heterogeneidad de la denominación “hispano” en Norteamérica.

En el documento *“Cerebrovascular Complications of Neurocysticercosis”*, se revisa ampliamente a la neurocisticercosis como causa de EVC y constituye mi inicio formal como autor de trabajos científicos. En el caso de *“Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale”* y *“Aspirin versus anticoagulation in young patients with cerebral infarction secondary to primary antiphospholipid syndrome”*, representan manuscritos que describen aspectos puntuales de la EVC en poblaciones específicas de pacientes, en el primer caso, la subpoblación de pacientes jóvenes con infarto cerebral idiopático con y sin foramen oval asociado; el cual contribuye a la evidencia que apoya la evolución favorable y baja tasa de recurrencia en esta subpoblación de pacientes a pesar de la presencia o no de foramen oval. En el segundo caso, el trabajo añade información acerca de la controversia aún existente sobre la elección del tratamiento para la prevención secundaria de infarto cerebral en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario. Nuestros resultados un bajo riesgo de infarto cerebral recurrente e independiente del tipo de antitrombotico/anticoagulante utilizado.

La publicación: *“Recanalization of Vertebral Artery Dissection”* es la más antigua y es también el trabajo que cuenta con más citas (6 hasta noviembre de 2012 de acuerdo al motor *Google Scholar*), en este trabajo se añade evidencia al consenso general acerca del curso clínico y evolución de la disección vertebral, los resultados fueron muy consistentes con lo que se sabe acerca de la disección carotídea, y a este respecto esta contribución es de especial importancia pues a nivel internacional la disección vertebral es rara y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “MVS” (INNN) constituye un centro de referencia que concentra una importante cantidad de pacientes con disección vertebral, lo que permitió la publicación de este trabajo en una revista de alto impacto como es *Stroke*.

En el caso de: *“Guideline for surgical treatment (endarterectomy) and endovascular (angioplasty with distal protection and stenting) for secondary prevention treatment of ischemic stroke secondary to carotid atherosclerotic disease”* y *“Anticoagulation for the secondary prevention of ischemic stroke”* son documentos que forman parte de las recomendaciones de la AMEVASC para la prevención secundaria de la EVC en México. Dichos documentos fueron ideados para constituirse en guías de manejo aplicables para nuestro país y en ellas se revisa ampliamente la evidencia científica que rige la actuación médica en los pacientes que ya han sufrido infarto cerebral.

Finalmente y de forma especial debo señalar el proyecto que da nombre a esta tesis: *“Fluoxetina como tratamiento adyuvante para la recuperación motora de pacientes con hemorragia intracerebral primaria. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo”*, el cual por cuestiones más allá de nuestro control no fue posible completar en tiempo para obtener el grado de maestro, pero que sin embargo continúa desarrollándose y constituirá una contribución muy importante al conocimiento acerca de la recuperación motora de pacientes con EVC de tipo hemorrágico. Además, el protocolo traducido al inglés está siendo adecuado para su posible publicación en la revista *Trials*. También, se planea ya la realización de un subestudio que valore la calidad de vida en los pacientes incluidos, así otro que reporte el seguimiento a largo plazo de manera abierta de la cohorte que se reclute. Ambos proyectos, darán continuidad a este estudio y a la línea de investigación de EVC, adicionalmente se encuentra en revisión un trabajo acerca de etiología, derivado de la subpoblación de pacientes con hemorragia intracerebral atendidos en el INNN.

Las herramientas y conocimientos adquiridos durante los dos años de formación en la maestría en ciencias médicas se han visto reflejados en las publicaciones que se incluyen en este documento y en las que están por venir, sin duda alguna la obtención del grado representa además de la consecución de una meta personal, la conclusión de una etapa de formación a la que debe seguir una de consolidación como investigador, esto requerirá no solo de los conocimientos adquiridos en la maestría sino también de arduo trabajo, pero considero que con el apoyo de mi tutor y otros colegas, esto será posible.

