



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

**PREVALENCIA Y PRONÓSTICO DE SUJETOS CON
INFARTO CEREBRAL ATERTROMBÓTICO Y
ATEROESCLEROSIS INTRACRANEAL**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

Dr. Fausto Márquez Larios

TUTOR DE TESIS:

Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

México, D. F.

Enero de 2011.

Dr. Ricardo Colín Piana

Director de Enseñanza

Dr. Fernando Zermeño Pöhls

Profesor Titular de Neurología Clínica

Dr. Ángel Antonio Arauz Góngora

Tutor de Tesis

ÍNDICE

| | Página |
|-------------------------------|--------|
| A. Antecedentes | 4 |
| B. Planteamiento del Problema | 9 |
| C. Hipótesis | 10 |
| D. Objetivos | 10 |
| E. Justificación | 11 |
| F. Metodología | 12 |
| G. Consideraciones éticas | 16 |
| H. Resultados | 17 |
| I. Discusión de resultados | 30 |
| J. Conclusiones | 33 |
| K. Referencias | 34 |

A) ANTECEDENTES

El infarto cerebral (IC) es la tercera causa de muerte y una causa mayor de discapacidad en adultos. La reducción de factores de riesgo en programas de prevención primaria ha logrado reducir su incidencia, sin embargo, con la disminución de la mortalidad posterior a un IC y con el aumento de la esperanza de vida, se espera un aumento en la incidencia de IC recurrentes y de eventos isquémicos cardiovasculares. Es por esto que es importante el identificar a los sujetos con alto riesgo de recurrencia de IC y muerte. ¹

La Aterosclerosis Intracraneal (AIC) es una de las principales causas de IC en todo el mundo y está asociada con alto riesgo de recurrencia. Es la causa del 30% al 50% de eventos cerebrovasculares en Asia y del 8 al 10% en Norteamérica. Aproximadamente 100 000 sujetos cada año sufren de un evento isquémico relacionado con enfermedad aterosclerótica intracraneal en los Estados Unidos de América, con una prevalencia estimada de 20 a 40 por 100 000 personas alrededor del mundo. Los IC relacionados a enfermedad aterosclerótica intracraneal, corresponden al 9, 17 y 15% de todos los IC, en población blanca, africo-americana e hispana, respectivamente en los EE. UU. ^{2,3} Existen datos limitados de la prevalencia de AIC en nuestra población.

La estenosis carotidea aterosclerótica se ha enlistado como un importante factor de riesgo para infarto cerebral. ^{4,5} En contraste, la aterosclerosis intracraneal (AIC) frecuentemente no se menciona como un factor de riesgo asociado a enfermedad vascular cerebral isquémica y con la recurrencia de infartos. Esto es debido a la falta de estudios a largo plazo en sujetos con AIC y su influencia en el pronóstico, en relación a la de discapacidad, recurrencia de eventos cerebrales isquémicos y muerte.

Pacientes con el antecedente de una ataque isquémico transitorio o IC con una estenosis vascular intracraneal severa (70% a 99% del diámetro en una arteria

intracraneal mayor), tiene un alto riesgo de recurrencia de IC en el territorio que irriga la arteria estenótica, aproximadamente 23% de recurrencia a 1 año y 38.2% a 2 años, comparado con el 8 a 12% visto en pacientes con IC y sin AIC.^{6,7,8}

La enfermedad aterosclerótica abarca múltiples territorios vasculares, los pacientes con IC y aterosclerosis intracraneal tiene mayor riesgo de recurrencia a corto plazo y además tiene un riesgo de 18.6% de sufrir eventos cardiovasculares por aterosclerosis coronaria y 8.8% de muerte vascular a 2 años; así como otros estado mórbidos como placas de ateroma aórticas y síndrome metabólico.^{5,9}

Opciones terapéuticas actuales incluyen manejo médico con uso de fármacos antitrombótico, modificación de factores de riesgo, y terapia endovascular con angioplastia con o sin colocación de stent

A pesar de las múltiples intervenciones terapéuticas la modificación del pronóstico en estos pacientes no ha sido muy alentadora. Estudios retrospectivos habían mostrado la efectividad del uso de anticoagulación en los pacientes con aterosclerosis intracraneal sintomática sin embargo el estudio Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) comparó el uso de 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 ratería intracraneal mayor. Este estudio fue detenido prematuramente después de que un análisis intermedio demostró que el uso de anticoagulante oral se asoció con incremento significativo de eventos adversos, principalmente hemorragia y a no ofrecer beneficios sobre la aspirina.⁹

Así mismo en dicho estudio también se evidenció la efectividad del una manejo agresivo en el control de los factores de riesgo particularmente de la presión arterial sistólica y del colesterol LDL.

En cuanto a la terapia endovascular en décadas pasadas tenía un alta tasa de complicaciones para el manejo de la aterosclerosis intracraneal siendo abandonada dicha terapéutica.¹¹ Sin embargo con el advenimiento de microcatéteres se ha intentado retomar este método.

No hay estudios prospectivos que verifiquen la seguridad y efectividad de la angioplastia. Estudios retrospectivos de angioplastia reportan reducción de la estenosis de hasta el 50% sin embargo con recurrencia de infarto o muerte en un rango tan amplio del 4 al 40%¹² y la frecuencia de restenosis se encuentran del 24 al 50%^{13,14,15,16}

Inicialmente, los estudios que valoraron la utilización de un stent intracraneal en esta patología, sufrió los mismos defectos de diseño como los estudios de la angioplastia.

A partir de la aprobación de la FDA en 2005 para la utilización de stent intracraneales se ha podido estudiar más la seguridad de los mismo siendo actualmente un método seguro en cuanto al riesgo de complicaciones por el procedimiento.¹⁷ El registro Wingspan realizado por los institutos nacionales de salud de los Estado Unidos de América en el cual se incluyen 129 pacientes con una estenosis intracraneal sintomática 70% a 99% en 16 centros mostró una tasa de éxito técnico del 96,7% y la frecuencia de cualquier evento como hemorragia cerebral o la muerte dentro de 30 días o un nuevo infarto ipsilateral a la estenosis desde los 30 días a los 6 meses fue del 16%.¹⁸

Por lo tanto, las terapias alternativas se necesitan con urgencia para estos pacientes.

Los múltiples estudios para valorar los tratamiento médicos y quirúrgicos Debido a la incertidumbre respecto a la seguridad y eficacia del tratamiento agresivo médico versus el tratamiento agresivo médico y uso de stent, recientemente se reportaron

los resultados del estudio Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS) en el cual se estudiaron pacientes con EVC atribuible a patología arterial intracraneal de una arteria mayor con estenosis del 70 a 99% de forma aleatoria se asignaron a 2 grupos, el de tratamiento médico agresivo solamente contra el grupo con tratamiento médico agresivo mas la colocación de stent, en el seguimiento los resultados del estudio publicados en 2011 reportaron la superioridad del tratamiento médico agresivo solo incluso el estudio fue detenido debido al alto número de recurrencia o muerte en el grupo que recibió tratamiento agresivo medico mas colocación de stent^{19,20}

En cuanto al tratamiento quirúrgico este sufre los mismo tropiezos de los tratamiento ya mencionados, la cirugía de bypass extra-intracraneal fue introducida en 1960 para el tratamiento de enfermedad oclusiva en ambos territorios²² Este procedimiento fue popular debido a los resultados publicados por el grupo de estudio de bypass extracraneal intracraneal en el cual se estudio la comparación de dicho tratamiento quirúrgico en pacientes con estenosis intracraneal de la arteria carótida interna y/o arteria cerebral media contra el tratamiento médico a base de aspirina (1300mg/d) los resultados mostraron no haber beneficio de la cirugía sobre el tratamiento médico siendo la frecuencia de recurrencia de EVC en 36% y 38% respectivamente.²³

Los Factores de riesgo para aterosclerosis intracraneal se clasifican en modificables y no modificables, muchos de los estudios en los cuales se han determinado los factores de riesgo se han realizados en pacientes sintomáticos. Edad, hipertensión arterial y diabetes mellitus son identificados como factores de riesgo independientes para aterosclerosis intracraneal²⁴. Otros estudios también han sugerido que la AIC es más común en hombres particularmente en grupo de edad joven^{25,26} y particularmente de localización en arteria basilar. Otros estudios han documentado la relación de los niveles de colesterol total así como de LDL y HDL en relación al riesgo de aterosclerosis^{27,28}.

Después de revisar las múltiples medidas terapéuticas para esta entidad patológica y evidenciar los resultados no tan satisfactorios, las modificaciones de estos factores de riesgo parecen ser una blanco importante en el intento por combatir los desenlaces fatales que a la AIC se le confieren.

Con el fin de obtener una evidencia médica sólida sobre los datos epidemiológicos, factores de riesgo, prevalencia y pronóstico de AIC se pretende llevar a cabo este estudio.

B) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presentación clínica y el pronóstico de los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica dependen de diversos factores, estableciendo cada uno de ellos diferentes subtipos de esta enfermedad.

Uno de los principales factores implicados en esta enfermedad es la presencia de aterosclerosis, la estenosis carotídea aterosclerótica se ha enlistado como un importante factor de riesgo para infarto cerebral. En contraste, la aterosclerosis intracraneal (AIC) frecuentemente no se menciona como un factor de riesgo y con la recurrencia de infartos.

La aterosclerosis Intracraneal (AIC) es una de las principales causas de enfermedad vascular cerebral isquémica aterotrombótica, teniendo una elevada tasa de recurrencia a corto y largo plazo.

Existe una alta relación entre la presencia de aterosclerosis extracraneal (enfermedad carotídea) e intracraneal, NO existiendo para esta última guías de recomendación de tratamiento.

La frecuencia de aterosclerosis intracraneal parece ser mayor en hispanos.

Se desconoce la prevalencia de AIC en nuestro medio y el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

C) HIPÓTESIS

La presencia de aterosclerosis intracraneal es un factor de riesgo importante para la recurrencia de infarto cerebral, discapacidad funcional y muerte en pacientes mexicanos con enfermedad vascular cerebral isquémica aterotrombótica.

D) OBJETIVOS

a) Objetivo General

- Determinar la prevalencia de AIC en pacientes con IC aterotrombótico atendidos en el INNN.
- Determinar el impacto de la AIC en el pronóstico de estos pacientes.

b) Objetivos particulares

- Realizar una base de datos conteniendo la información demográfica, clínica, y radiológica de los pacientes con infarto cerebral y aterosclerosis.
- Definir 2 fenotipos clínicos: pacientes con IC aterotrombótico de grandes vasos sin aterosclerosis intracraneal y pacientes con IC aterotrombótico de grandes vasos con aterosclerosis intracraneal.
- Evaluar y comparar las características demográficas, clínicas y radiológicas en los 2 grupos de pacientes.
- Evaluar y comparar los diferentes métodos radiológicos para el diagnóstico de aterosclerosis intracraneal.

E) JUSTIFICACIÓN

El infarto cerebral es la tercera causa de muerte y una causa mayor de discapacidad en adultos. La reducción de factores de riesgo en programas de prevención primaria ha logrado reducir su incidencia, sin embargo, con la disminución de la mortalidad posterior a un infarto cerebral y con el aumento de la esperanza de vida, se espera un aumento en la incidencia de infartos recurrentes y además de eventos isquémicos cardiovasculares.

La aterosclerosis Intracraneal (AIC) es un factor de riesgo importante para IC, el cual se encuentra poco estudiado, en relación a que no se ha considerado relevante en los esquemas de prevención actuales y más aún, no existen estudios en cuanto a su prevalencia en nuestra población.

Este proyecto pretende incrementar los conocimientos sobre la aterosclerosis intracraneal como factor de riesgo en EVC, en cuanto al pronóstico de los pacientes, además de identificar a los sujetos con alto riesgo de recurrencia de infarto cerebral y muerte, para poder eventualmente optimizar los tratamientos y modificar la historia natural de esta enfermedad.

F) METODOLOGÍA

a) Diseño

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y prospectivo, longitudinal. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

b) Población y muestra.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de infarto cerebral de origen aterosclerótico de grandes vasos y/o enfermedad de pequeño vaso de acuerdo a la clasificación de TOAST, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez (INNN).

El INNN es un hospital especializado de tercer nivel de atención, localizado en la Ciudad de México, en el cual se atienden pacientes mayores de 15 años de edad, con padecimientos neurológicos, neuroquirúrgicos y psiquiátricos. La atención médica de este centro se enfoca principalmente a pacientes carentes de seguridad social de toda la república.

La incidencia de la EVC, según datos de 2007 del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) de México, es de 26.7 casos y 28.6 casos x 100 mil habitantes, en hombres y mujeres respectivamente. La incidencia anual a nivel mundial de la EVC se estima en 16 millones y de no existir intervenciones de prevención, se estima un incremento de 44% para el 2030.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de infarto cerebral de origen aterosclerótico de grandes vasos y/o enfermedad de pequeño vaso de acuerdo a la clasificación de TOAST, hospitalizados desde el 2005 (fecha de inicio del archivo radiológico electrónico en este centro), hasta julio de 2011, que cumplieron con los criterios de selección establecidos en el diseño de este estudio.

Se recopilaron sus datos, sin hacer uso de la información personal que les identifique. No se realizaron intervenciones experimentales, solo se trata de un estudio descriptivo, observacional. En cada caso se realizó una evaluación clínico-radiológica precisa de los pacientes, con la captura de de los datos clínicos del expediente y/o por interrogatorio directo.

c) Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio.

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico definitivo de infarto cerebral de origen aterotrombótico (grandes vasos y/o lacunar).
- Ingresados por el servicio de urgencias, consulta externa u hospitalización de este Instituto.

Criterios de exclusión.

- Imágenes de radiológicas de encéfalo y/o vasos arteriales con dudas diagnósticas, que no permiten con certeza definir la presencia o ausencia de aterosclerosis.
- Pacientes con IC y etiología cardioembólica, no determinada u otras etiologías determinadas

Criterios de eliminación.

- Traslado a otro hospital para seguir su seguimiento.
- Deserción del estudio y del seguimiento médico por este hospital.

d) Variables

Independientes:

- Características generales: edad, sexo, enfermedades asociadas. Tratamientos previamente recibidos y características del tratamiento. Tiempo de evolución. Uso de estatinas.
- Factores de riesgo vascular: antecedentes heredofamiliares y personales de enfermedad vascular cerebral y de cardiopatía isquémica, antecedentes personales de tabaquismo con consumo suspendido y/o actual, etilismo, toxicomanías, sedentarismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, valvular, o del ritmo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, vasculopatía periférica, sobrepeso y obesidad.
- Antecedente de enfermedad vascular cerebral. Infarto cerebral previo, territorio vascular afectado, número de infartos, tipo de infarto, mecanismo de la isquemia, síndrome clínico, lado de la lesión isquémica, transformación hemorrágica, localización del infarto, grado de estenosis vascular, antecedentes de ataques isquémicos transitorios. Grado de discapacidad anterior. Puntaje en la escala de enfermedad vascular cerebral del NIH en su versión en español (NIH Stroke Scale)²¹ inicial y en cada evento.
- Territorio arterial afectado: arteria cerebral anterior, media, posterior y vertebro basilar. Enfermedad lacunar.
- Estudio de imagen realizado: angiorresonancia, angiotomografía y angiografía.
- Dos grupos de pacientes serán definidos:
 - o Con aterosclerosis intracraneal
 - o Sin aterosclerosis intracraneal.
- Las imágenes (angiografía, angioTAC y/o angioIRM) serán evaluados por un grupo de Médicos Neurorradiólogos que esta cegados al diagnóstico, pronóstico y funcionalidad de los pacientes, utilizando la escala TIMI se establecerá la presencia y grado de estenosis.

Dependientes:

- Pronóstico: Recurrencia de infarto cerebral, discapacidad y muerte.

El pronóstico será definido de acuerdo a si existe o no recurrencia, mortalidad y funcionalidad utilizando escala de Rankin modificada.

Tabla 1. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

| PUNTAJE | GRADO DE INCAPACIDAD |
|---------|---|
| 1 | No significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de realizar su trabajo y actividades habituales |
| 2 | Leve: incapacidad de realizar todas sus actividades previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda |
| 3 | Moderada: requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda de otra persona |
| 4 | Moderadamente grave: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda |
| 5 | Grave: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante |
| 6 | Muerte |

Se realizó la evaluación de la escala de Rankin al egreso y en su seguimiento a 3, 6 y 18 meses del primer evento, así como el grado de discapacidad en caso de recurrencia.

Se realizó el seguimiento de los sujetos hasta el término de este estudio, determinando en el caso de sujetos con Rankin 6, las causas de muerte, clasificándolas en muerte debida a EVC u otras causas.

e) Análisis Estadístico

Se realizaron análisis univariados, paramétricos o no paramétricos (dependiendo de la normalidad de los datos), para evaluar las posibles diferencias significativas de las variables independientes en los 2 grupos de pacientes.

Se realizó también un análisis multivariado, para evaluar el peso de la presencia de aterosclerosis intracraneal, en cada una de las variables incluidas y las posibles diferencias significativas entre ambos grupos.

G) CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al tratarse de un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y prospectivo, longitudinal, se recabarán los datos de los pacientes, sin hacer uso de la información personal que les identifique.

No se tiene contemplado la realización de intervenciones experimentales, que pongan en riesgo su integridad física, únicamente serán sometidos a los procedimientos diagnósticos o terapéuticos, derivados de su enfermedad, de acuerdo a los protocolos de manejo establecidos para esta patología.

En cada caso se realizará una evaluación clínico-radiológica precisa de los pacientes, con la recopilación de los datos del expediente o por interrogatorio directo, en relación a su padecimiento.

H) RESULTADOS

Para la realización de este estudio, se incluyeron 204 sujetos con diagnóstico definitivo de infarto cerebral de origen aterotrombótico y aterosclerosis extracraneal, 133 hombres (65.2%) y 71 mujeres (34.8%). La edad media al ingreso del estudio fue de 64 años (SD \pm 11.05). A su ingreso, se les realizó estudio de neuroimagen (tomografía o resonancia magnética de cráneo) para determinar la localización y el tipo de infarto. Las localizaciones más frecuentes fueron el lóbulo frontal (14.2%), frontal/parietal (9.8%) y en tercer lugar fronto/parieto/temporal y cerebelo (6.9% cada una). Figura 1.

La presencia de aterosclerosis extracraneal se documentó realizando estudio de ultrasonido Doppler color de vasos de cuello.

Los territorios arteriales afectados que se observaron más frecuentemente fueron: cerebral media superficial (29.9%), carótida interna (19.6%) y cerebral media perforantes (9.8%). Figura 2.

Se subclasificaron a los sujetos en dos grupos: con y sin aterosclerosis intracraneal, de acuerdo a los hallazgos en los estudios de angiorresonancia, angiotomografía y angiografía cerebrales. Tabla 2.

Tabla 2. PORCENTAJE DE ESTENOSIS VASCULAR EXTRACRANEAL

| ESTENOSIS | <i>TOTAL</i> | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
|------------------------|--------------|---------------|---------------|----------|
| CAROTIDEA | | | | |
| Menor a 49% | 76 (37.3%) | 44 (37%) | 32 (37.6%) | 0.4 |
| 50% a 69% | 47 (23%) | 26 (21.8%) | 21 (24.7%) | 0.4 |
| 70 a 99% | 57 (27.9%) | 33 (27.7%) | 24 (28.2%) | 0.4 |
| Oclusión (100%) | 21 (10.3%) | 15 (12.6%) | 6 (7.1%) | 0.4 |
| ESTENOSIS | <i>TOTAL</i> | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
| VERTEBROBASILAR | | | | |
| Menor a 49% | 72 (35.3%) | 37 (31.1%) | 35 (41.2%) | 0.03 |
| 50 a 99% | 30 (14.7%) | 15 (12.6%) | 15 (17.6%) | SD |
| Oclusión (100%) | 11 (5.4%) | 6 (5%) | 5 (5.9%) | SD |

Figura 1. LOCALIZACIÓN DE LOS INFARTOS CEREBRALES.

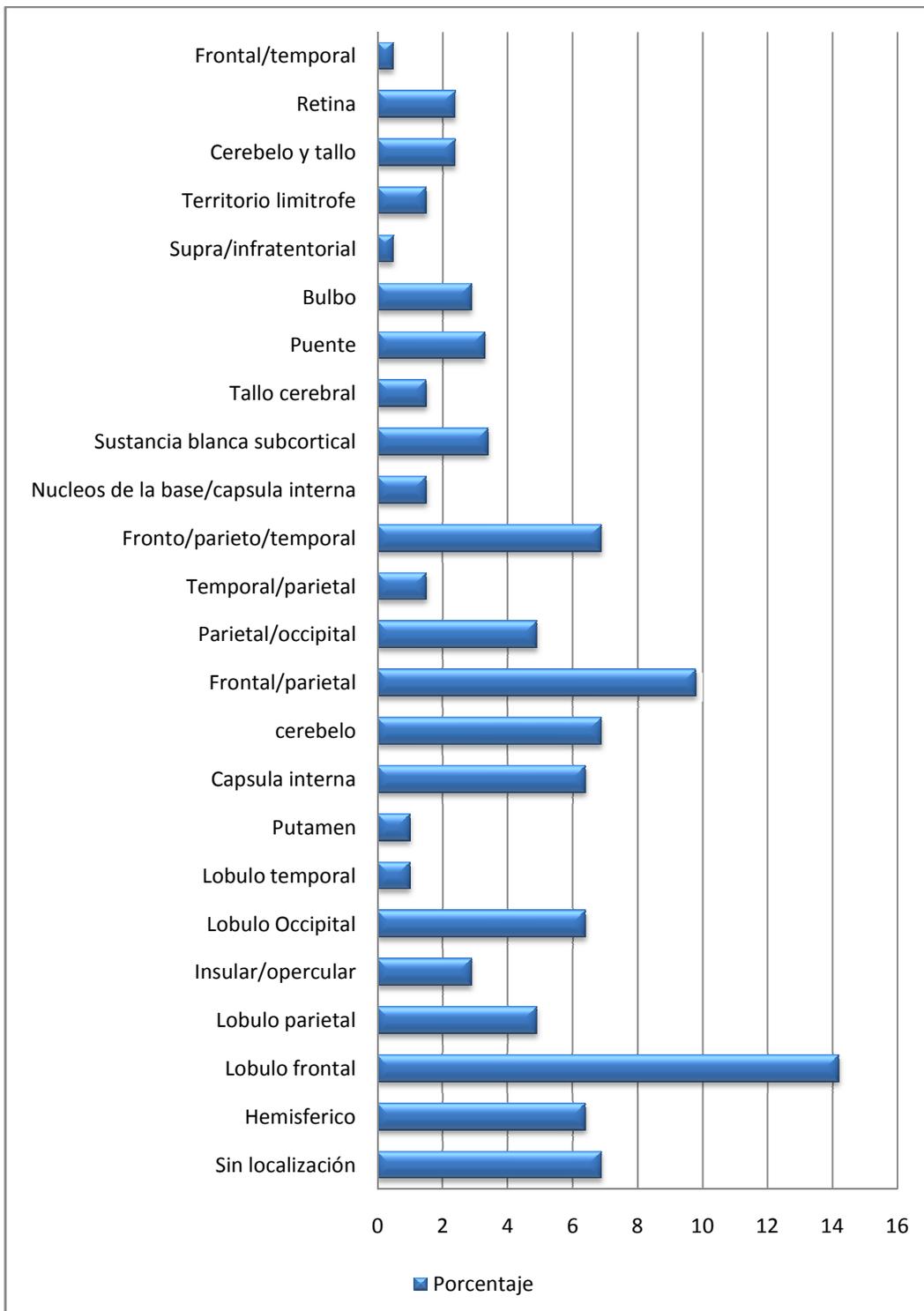
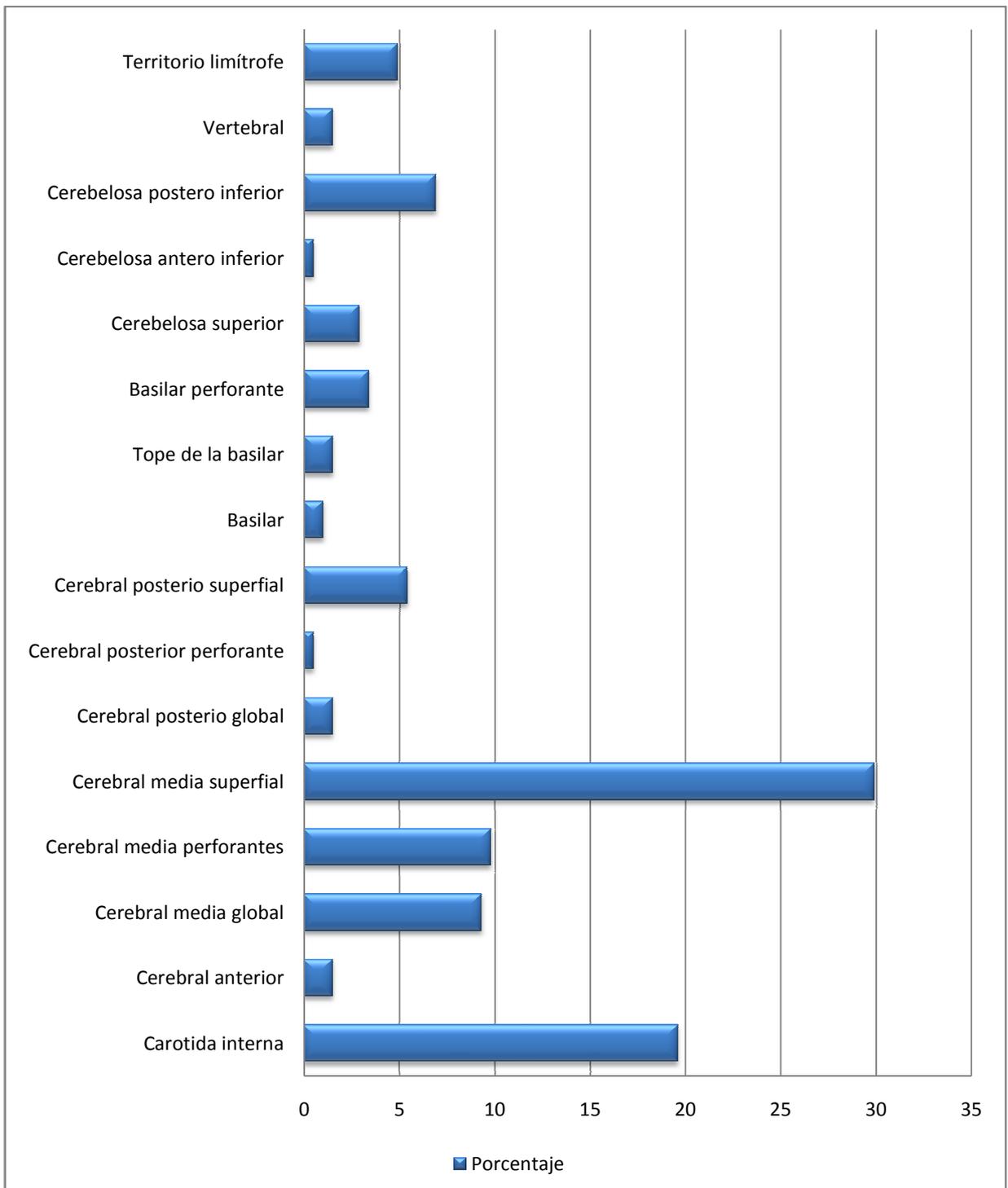


Figura 2. TERRITORIO ARTERIAL AFECTADO



El grupo con aterosclerosis intracraneal (AI) se conformó por 85 sujetos y el grupo sin AI por 119. La prevalencia de AI se encontró de 41.6% en los sujetos con EVC aterotrombótico estudiados, siendo más frecuente en el sexo masculino (63.5% vs. 36.5%).

Las características demográficas y antecedentes médicos se resumen y se muestran en las siguientes tablas.

Tabla 3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS.

| VARIABLE | TOTAL | SIN AI | CON AI | P |
|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------|
| Edad (años) (M \pm DS) | 64 (\pm 11.05) | 64(\pm 11.01) | 64 (\pm 11.17) | 0.96 |
| Sexo Femenino | 71 (34.8%) | 40 (33.6%) | 31 (36.5%) | 0.67 |
| Sexo Masculino | 133 (65.2%) | 79 (66.4%) | 54 (63.5%) | 0.67 |
| Medio Social urbano | 165 (80.9%) | 99 (83.2%) | 66 (77.6%) | 0.28 |
| Medio Social rural | 34 (16.7%) | 17 (14.3%) | 17 (20%) | 0.28 |

Tabla 4. ANTECEDENTES MÉDICOS EN SUJETOS CON EVC ISQUÉMICO Y ATEROTROMBRÓTICO, CON Y SIN ATEROESCLEROSIS INTRACRANEAL.

| ANTECEDENTES | POBLACIÓN | SIN AI | CON AI | P |
|------------------------------------|------------------|---------------|---------------|--|
| HEREDOFAMILIARES | | | | |
| EVC | 23 (11.3%) | 16 (13.4%) | 7 (8.2%) | 0.24 |
| Cardiopatía Isquémica | 32 (15.7%) | 21 (17.6%) | 11 (12.9%) | 0.36 |
| ANTECEDENTES NO PATOLÓGICOS | | | | |
| Tabaquismo activo | 101 (49.5%) | 51 (42.9%) | 50 (58.8%) | 0.025* OR 1.90 (IC95% 1.08-3.34) |
| Etilismo | 50 (24.5%) | 28 (23.5%) | 22 (25.9%) | 0.7 |

| ANTECEDENTES PATOLÓGICOS | | | | |
|---------------------------------|-------------|------------|------------|---|
| Hipertensión arterial | 126 (61.8%) | 73 (61.3%) | 53 (62.4%) | 0.88 |
| Diabetes Mellitus | 64 (31.4%) | 35 (29.4%) | 29 (34.1%) | 0.47 |
| Cardiopatía Isquémica | 19 (9.3%) | 11 (9.2%) | 8 (9.4%) | 0.96 |
| Hipercolesterolemia | 78 (38.2%) | 38 (31.9%) | 40 (47.1%) | 0.028* OR 1.89 (IC95% 1.06 a 3.36) |
| Hipertrigliceridemia | 40 (19.6%) | 17 (14.3%) | 23 (27.1%) | 0.02* OR 2.27 (IC95% 1.12 a 4.59) |
| Vasculopatía Periférica | 5 (2.5%) | 3 (2.5%) | 2 (2.4%) | 0.93 |
| Obesidad | 35 (17.2%) | 15 (12.6%) | 20 (23.5%) | 0.041* OR 2.13 (IC95% 1.02 a 4.46) |
| EVC carotideo | 11 (5.4%) | 8 (6.7%) | 3 (3.5%) | 0.31 |
| EVC vertebrobasilar | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (1.2%) | 0.23 |
| AIT Carotideo | 15 (7.4%) | 8 (6.7%) | 7 (8.2%) | 0.68 |
| AIT vertebrobasilar | 1 (0.5%) | 0 (0%) | 1 (1.2%) | 0.23 |

Tabla 5. PERFIL LIPÍDICO AL INGRESO

| PERFIL LIPÍDICO | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Colesterol Total (mg/dL) | 211.34 | 204.76 | SD |
| Colesterol LDL (mg/dL) | 119.53 | 111.0 | SD |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 48.14 | 41.02 | 0.049* |
| Triglicéridos (mg/dL) | 243.83 | 194.48 | SD |

En cuanto a los tratamientos recibidos, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla 6. TRATAMIENTO

| TRATAMIENTO | <i>TOTAL</i> | <i>SIN AI</i> | <i>CON AIC</i> | <i>P</i> |
|--------------------|--------------|---------------|----------------|----------|
| Aspirina | 158 (77.5%) | 90 (75.6%) | 68 (80 %) | 0.698 |
| Ticlopidina | 11 (5.4%) | 6 (5%) | 5 (5.9%) | 0.698 |
| Clopidogrel | 31 (15.2%) | 21 (17.6%) | 10 (8.5%) | 0.698 |
| Trombolisis | 4 (2.0%) | 2 (1.7%) | 2 (2.4%) | 0.698 |
| Estatina | 34 (16.7%) | 20 (16.8%) | 14 (16.5%) | 0.949 |

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en cuanto a las características demográficas.

Los hallazgos más relevantes en relación a los antecedentes médicos de los sujetos con infarto cerebral aterotrombótico y con aterosclerosis intracraneal fueron:

- Mayor frecuencia de tabaquismo activo (P=0.025 OR 1.90 (IC95% 1.08-3.34)).
- Presencia de hipercolesterolemia (P=0.028 OR 1.89 (IC95% 1.06 a 3.36) e hipertrigliceridemia (P=0.02 OR 2.27 (IC95% 1.12 a 4.59)).
- Se encontró que los sujetos sin AI, presentan un nivel sérico de HDL mayor en comparación con el grupo con AI (P=0.049).
- Mayor proporción de sujetos con obesidad (P=0.041 OR 2.13 (IC95% 1.02 a 4.46)).

Figura 3. TABAQUISMO

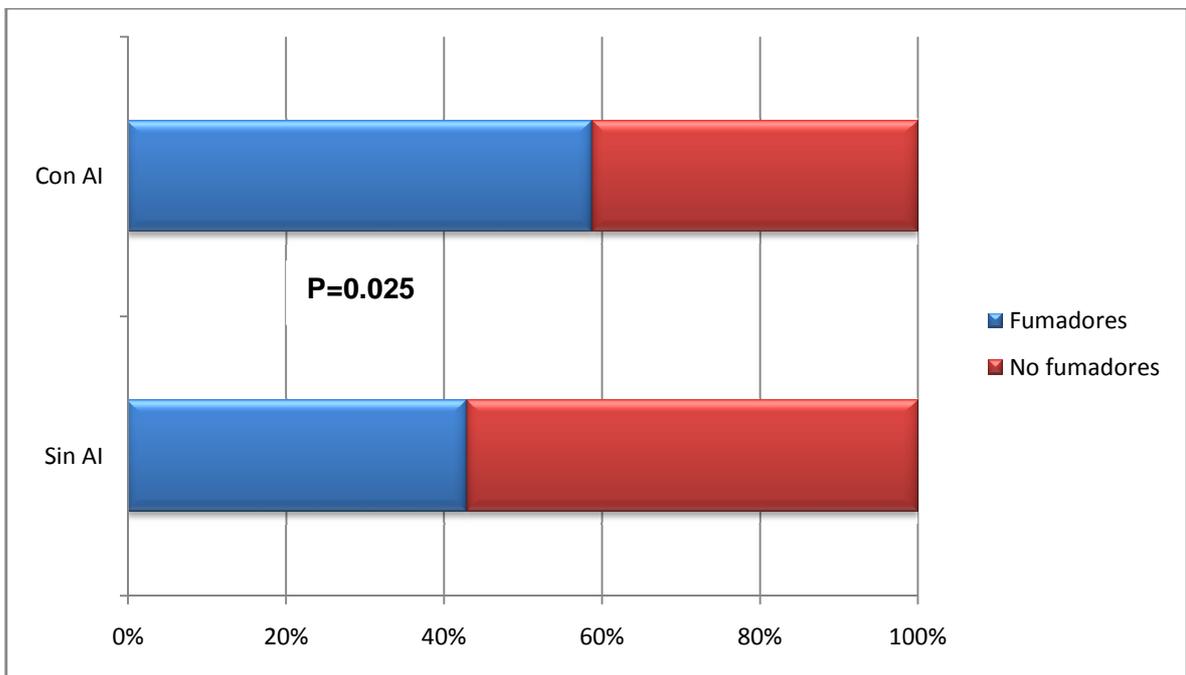


Figura 4. OBESIDAD

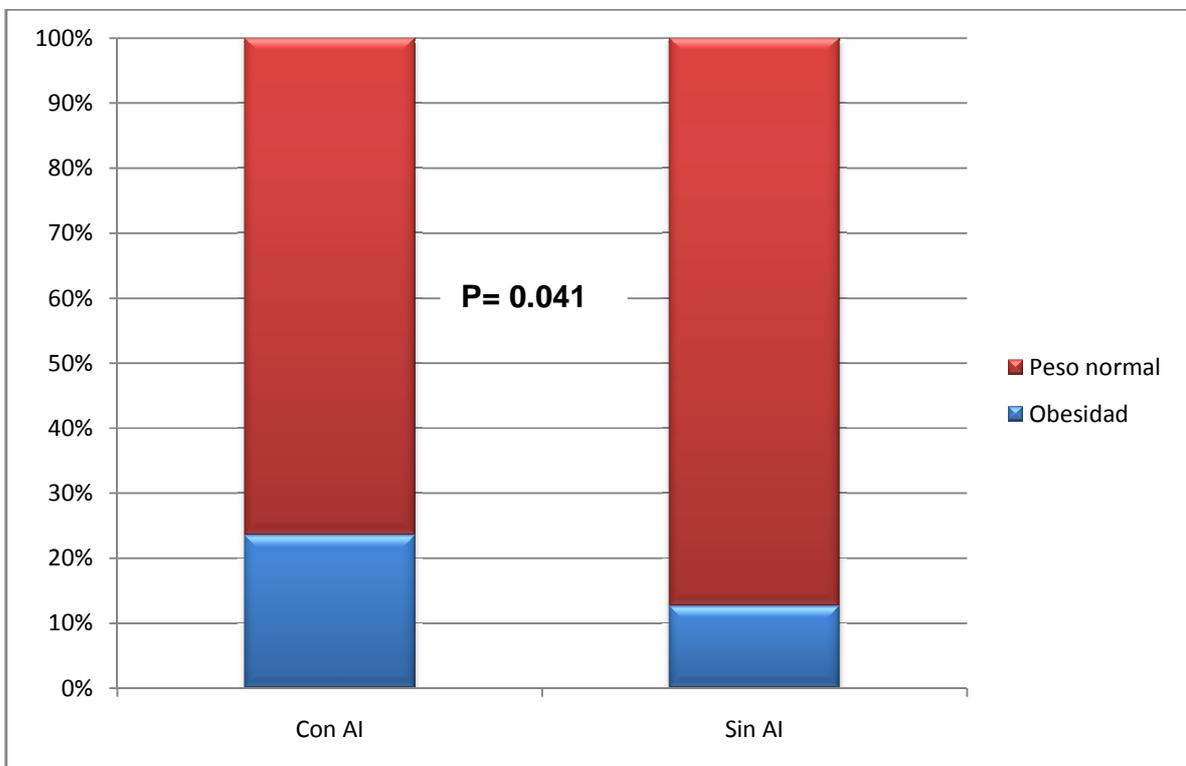


Figura 5. ANTECEDENTE DE HIPERCOLESTEROLEMIA

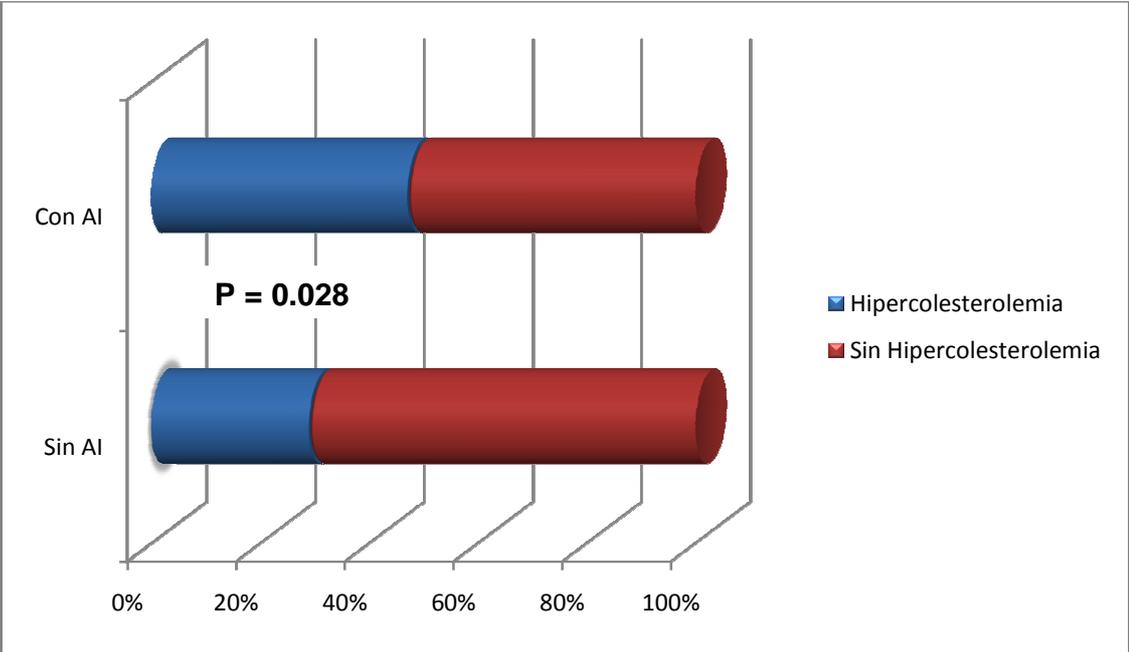
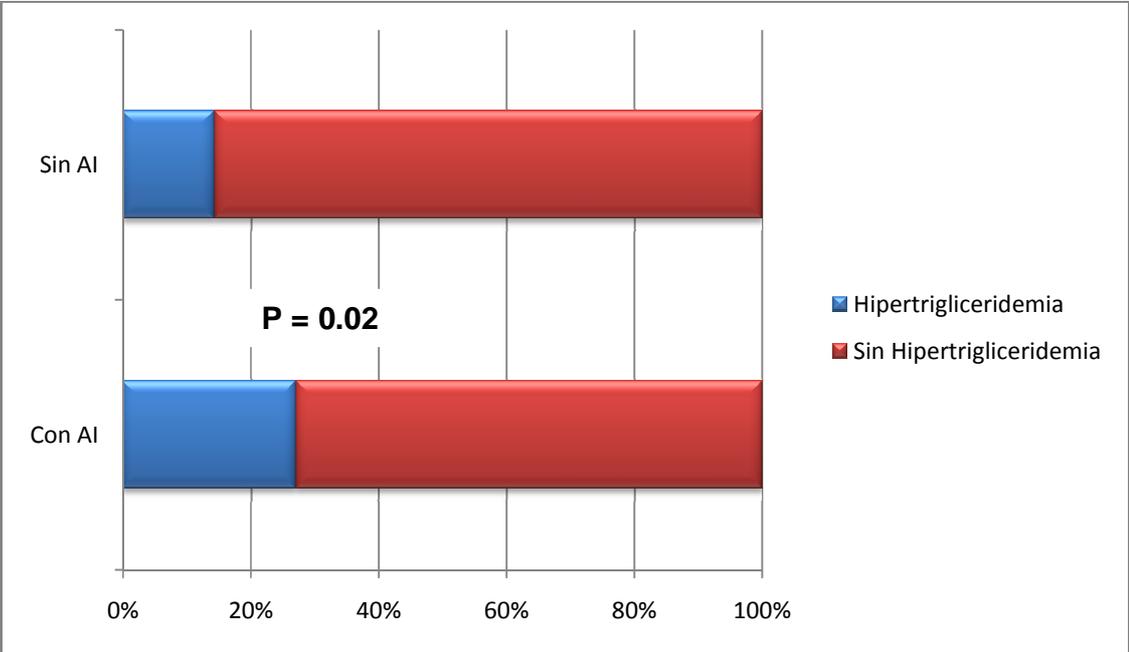


Figura 6. ANTECEDENTE DE HIPERTRIGLICERIDEMIA



La evaluación clínica de los sujetos, incluyó la aplicación de la escala de enfermedad vascular cerebral del NIH en su versión en español (NIH Stroke Scale)²¹ inicial y en cada evento, para cuantificar el grado de severidad del evento vascular cerebral.

El puntaje en la escala NIH inicial en promedio fue de 10 puntos DE 6.7 y una final de 9 con una DE ± 6.9 .

Tabla 7. PUNTAJE EN LA ESCALA DE NIH

| NIHSS | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
|--------------|------------------------|------------------------|----------|
| INICIAL | 10.17 (DE ± 6.88) | 11.79 (DE ± 6.27) | 0.26 |
| FINAL | 8.60 (DE ± 7.14) | 10.69 (DE ± 6.66) | 0.17 |

Tabla 8. GRADO DE SEVERIDAD DE EVC (PUNTAJE EN LA ESCALA DE NIH)

| ESCALA NIH INICIAL | <i>TOTAL</i> | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
|---------------------------|--------------|---------------|---------------|----------|
| Leve (<4) | 17 (21%) | 11 (26.2%) | 6 (15.4%) | NS |
| Moderado (5 a 24) | 63 (77.8%) | 30 (71.4%) | 33 (84.6%) | NS |
| Severo (>24) | 1 (1.2%) | 1 (2.4%) | 0 (0%) | NS |

| ESCALA NIH FINAL | <i>TOTAL</i> | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
|-------------------------|--------------|---------------|---------------|----------|
| Leve (≤ 4) | 26 (32.1%) | 16 (38.1%) | 10 (25.6%) | NS |
| Moderado (5 a 24) | 54 (66.7%) | 25 (59.5%) | 29 (74.4%) | NS |
| Severo (>24) | 1 (1.2%) | 1 (2.4%) | 0 (0%) | NS |

Al realizar el análisis por estratificación de acuerdo al grado de severidad, no se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos, sin embargo, existe una tendencia a mayor severidad en el grupo con AI.

La transformación hemorrágica se presentó por igual en ambos grupos. Al analizar los días de hospitalización, se encontró una mayor tiempo de estancia en el subgrupo con AI, con una significancia estadística muy clara, como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA Y DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN

| VARIABLE | TOTAL | SIN AI | CON AI | P |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Transformación a hemorragia | 12 (5.9%) | 7 (5.9%) | 5 (5.9%) | 1.00 |
| Días hospitalización | 14.73 (DE 9.42) | 12.52 (DE 9.12) | 17.81 (DE 9.01) | 0.000* |

El grado de discapacidad medido con la escala de Rankin modificada, se estratificó en discapacidad menor (Rankin ≤ 3) y discapacidad mayor (Rankin > 3) tanto al egreso, como a los 2 años, encontrando una diferencia significativa entre ambos grupos, con un mayor grado de discapacidad en el grupo con aterosclerosis intracraneal. Tablas 10 y 11.

Tabla 10. PUNTAJE EN LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA AL EGRESO

| VARIABLE | TOTAL | SIN AI | CON AI | P | OR (IC 95%) |
|-----------------|-------------|------------|------------|---------------|-------------|
| Rankin ≤ 3 | 148 (72.5%) | 93 (78.3%) | 55 (64.7%) | 0.034* | 1.04 – 3.63 |
| Rankin > 3 | 56 (27.5%) | 26 (21.8%) | 30 (35.3%) | 0.034* | 1.04 – 3.63 |

Tabla 11. PUNTAJE EN LA ESCALA DE RANKIN MODIFICADA A 2 AÑOS

| VARIABLE | TOTAL | SIN AI | CON AI | P | OR (IC 95%) |
|-----------------|-----------|------------|------------|--------------|-------------|
| Rankin ≤ 3 | 175 (76%) | 97 (81.5%) | 58 (68.2%) | 0.029 | 1.07 – 3.93 |
| Rankin > 3 | 49 (24%) | 22 (18.5%) | 27 (31.8%) | 0.029 | 1.07 – 3.93 |

La recurrencia de EVC se presentó en el total de sujetos con EVC, en un 25.5% y muerte en un 14.7%, sin haber diferencia estadística entre el grupo sin AI y con AI, como lo muestra la tabla 12.

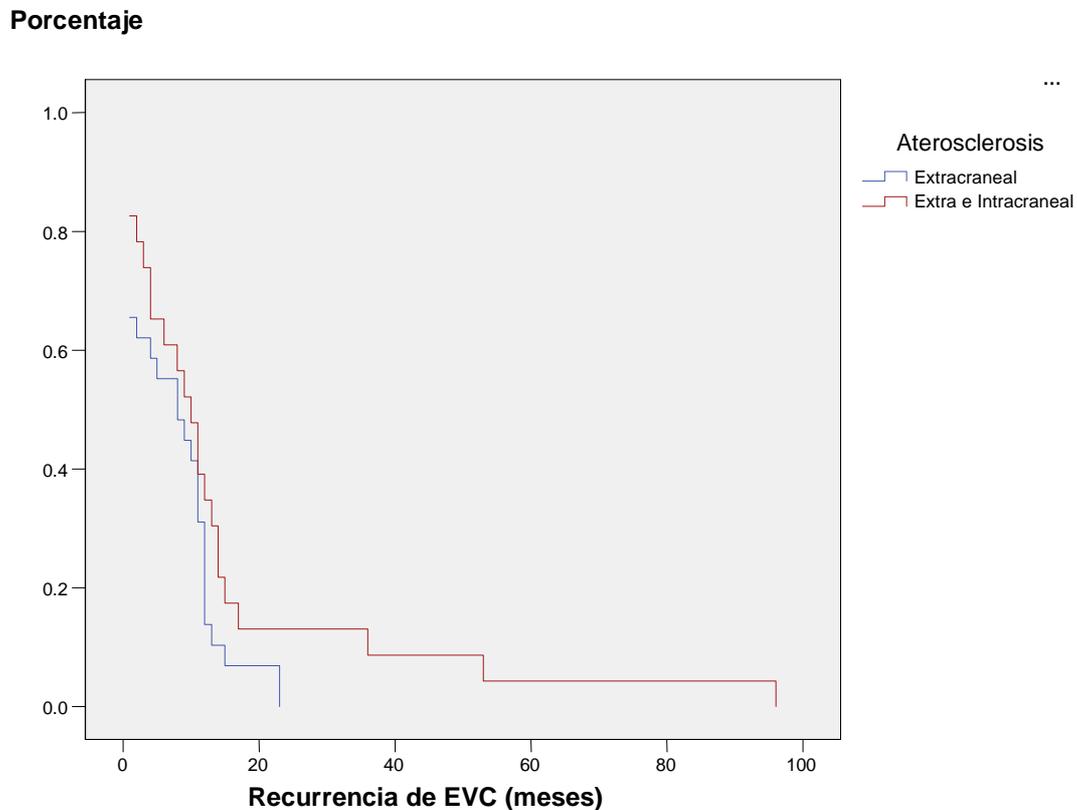
Tabla 12. PRONÓSTICO EN SUJETOS CON EVC ATEROTROMBÓTICO

| VARIABLE | <i>TOTAL</i> | <i>SIN AI</i> | <i>CON AI</i> | <i>P</i> |
|-----------------|--------------|---------------|---------------|----------|
| RECURRENCIA | 52 (25.5%) | 29 (24.4%) | 23 (27.1%) | 0.664 |
| MUERTE | 30 (14.7%) | 17 (14.3%) | 13 (15.3%) | 0.841 |

El tiempo para la recurrencia se presentó con una mediana de 9 meses, con un rango de mínimo de 1 y una máxima de 96 meses. Presentaron recurrencia de infarto cerebral el 27.1% en el grupo con AI vs. 24.4%. Figura 7.

El riesgo de recurrencia fue mayor en el primer año, especialmente a los 9 meses, y se mantuvo en los siguientes años.

Figura 7. RECURRENCIA DE EVC ISQUÉMICO ATEROTROMBÓTICO



Tomando en cuenta la distribución arterial de las lesiones, se encontró que los pacientes con enfermedad extracraneal y aterosclerosis intracraneal presentan una ocurrencia de muerte ligeramente mayor (15.3% vs. 14.3%), sin diferencia estadística.

El tiempo para la defunción tuvo una mediana de 24 meses, con un rango mínimo de 0 y máximo de 139 meses. Figura 8.

El riesgo de muerte fue mayor en el segundo año, especialmente a los 24 meses, y disminuyó en los siguientes años.

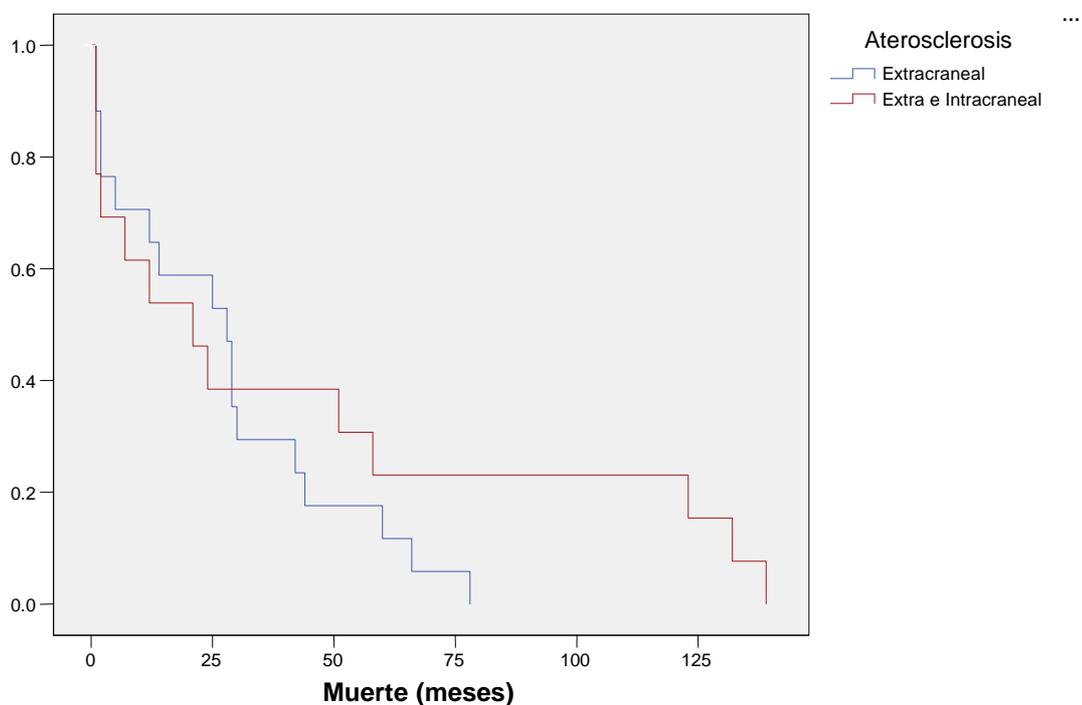
Las muertes por causa directa de EVC correspondieron al 5.4% de la población total, las causas vasculares isquémicas en conjunto correspondieron a 7.4%.

Tabla 13. CAUSA DE MUERTE EN SUJETOS CON EVC ATEROTROMBÓTICO

| CAUSA DIRECTA DE MUERTE | NO. DE CASOS DE LA POBLACIÓN TOTAL |
|----------------------------|------------------------------------|
| EVC* | 11 (5.4%) |
| Infarto de miocardio | 3 (1.5%) |
| Tromboembolia pulmonar | 1 (0.5%) |
| Infecciones | 4 (2%) |
| Complicaciones metabólicas | 5 (2.5%) |
| Otras causas | 5 (2.5%) |
| No identificada | 1 (0.5%) |

Figura 8. OCURRENCIA DE MUERTE

Porcentaje



I) DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Además de su alta incidencia y prevalencia, la enfermedad vascular cerebral isquémica también muestra una elevada tasa de recurrencia, que depende de la suma de factores de riesgo vasculares presentes en cada paciente.

Este estudio se propone documentar la importancia de factores de riesgo en población mexicana, que han sido poco identificados y consecuentemente no son utilizados para conocer el riesgo de recurrencia y pronóstico a largo plazo en sujetos con infarto cerebral. Además de contribuir a la mejoría de los esquemas de prevención.

La aterosclerosis intracraneal (AI) es un factor de riesgo importante para infarto cerebral (IC), el cual se encuentra poco estudiado, en relación a que no se ha considerado relevante en los esquemas de prevención actuales y más aún, no existen estudios en cuanto a su prevalencia y pronóstico en nuestra población.

La prevalencia de aterosclerosis intracraneal en este estudio fue de 41.6% de los sujetos con EVC aterotrombótico y enfermedad aterosclerosa extracraneal, lo que muestra una prevalencia elevada en nuestra población, en comparación con los reportes de otros estudios realizados en población caucásica. La elevada prevalencia es semejante a trabajos realizados en población asiática.

Los hallazgos más relevantes de este estudio muestran que los antecedentes médicos de tabaquismo activo, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, menor proporción de colesterol HDL y la obesidad, son los factores de riesgo más frecuentemente encontrados en el subgrupo de pacientes con aterosclerosis intracraneal. También se encontró una mayor proporción de sujetos con aterosclerosis intracraneal en el sexo masculino, lo que es concordante con lo reportado en la literatura, para otras poblaciones.

El perfil lipídico inicial de los sujetos participantes, se encontró sin diferencias significativas entre los grupos, debido quizá, a la prescripción de hipolipemiantes (principalmente estatinas) en pacientes con aterosclerosis intracraneal, fue más frecuente.

Se encontró también un mayor tiempo de estancia en el subgrupo con AI, lo que podría estar directamente relacionado con un aumento de la morbilidad de estos sujetos, sin embargo, no se encontró una asociación de este factor de riesgo con una mayor tasa de recurrencia y muerte, en comparación con sujetos que tengan únicamente enfermedad vascular extracraneal.

Los resultados en cuanto a la recurrencia y muerte en sujetos con AI, son discordantes con lo reportado en otros estudios, que muestran que la AI está relacionada con un mayor riesgo de recurrencia y muerte. Esto puede ser indicativo de un espectro mayor de esta enfermedad que debe de disecarse para tratar de identificar de entre los sujetos con AI, aquellos que realmente tienen un peor pronóstico, de acuerdo a sus características particulares, antes que pensar que la AI no es un factor de riesgo a considerar, en nuestra población.

Una hipótesis para explicar esta ausencia de concordancia, se basa en que el grado de estenosis intracraneal, valorado por los diferentes métodos, fue menor del 70%, que se considera oclusión moderada. No se consideró dentro de los objetivos de este trabajo, pero se propone realizar el análisis del grado de estenosis vascular intracraneal.

El análisis del grado de discapacidad, medido con la escala modificada de Rankin, mostró diferencias significativas en cuanto una mayor severidad en los sujetos con AI, en los diferentes tiempos en que se aplicó la escala (3, 12 y 24 meses).

La fortaleza de este estudio es la evaluación de la aterosclerosis intracraneal como factor de riesgo para EVC, en nuestra población; ya que no se cuentan con estudios previos, además de su contribución con la propuesta de nuevas características para su estudio y su comparación con los hallazgos en otras poblaciones.

Las debilidades que podemos comentar, incluyen la falta de estratificación y la medición adecuada del grado de estenosis vascular intracraneal. La realización de angiografía cerebral a todos los pacientes con AI, aunque ideal, es poco factible, debido a los riesgos asociados a este procedimiento y los costos. La realización de mediciones adecuadas del grado de estenosis, es posible con otros métodos menos invasivos y costosos, entre los que se encuentran la angiotomografía y el

ultrasonido Doppler color, por lo que es necesario mejorar estas técnicas en el estudio de la aterosclerosis intracraneal.

En sujetos con aterosclerosis intracraneal, el pronóstico del paciente dependerá en gran medida de la modificación de los factores de riesgo mediante medidas específicas de prevención secundaria, incluyendo fármacos y modificación de los estilos de vida. El adecuado manejo de estas medidas de prevención secundaria puede reducir la recurrencia de EVC hasta en un 80%, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

J) CONCLUSIONES

La enfermedad vascular cerebral isquémica es la primera causa de discapacidad en sujetos adultos alrededor del mundo. El enfoque de los programas de salud se ha basado desde el inicio en esquemas preventivos. La reducción de factores de riesgo en programas de prevención primaria ha logrado reducir su incidencia.

La Aterosclerosis Intracraneal (AIC) es una de las principales causas de infarto cerebral (IC) en todo el mundo y está asociada con alto riesgo de recurrencia. Con la disminución de la mortalidad posterior a un IC y con el aumento de la esperanza de vida, se espera un aumento en la incidencia de IC recurrentes y de eventos isquémicos cardiovasculares.

Nuestros hallazgos muestran la importancia del control de factores de riesgo vascular, siendo los más importantes para los sujetos con aterosclerosis intracraneal, el tabaquismo activo, hipercolesterolemia, nivel sérico de colesterol HDL bajo, hipertrigliceridemia y obesidad.

El estudiar los factores involucrados en la recurrencia y presentaciones de la enfermedad vascular cerebral isquémica secundaria a Aterosclerosis Intracraneal (AIC), en nuestra población, contribuye a definir las diferencias clínicas y nos permitirá poder mejorar las estrategias de prevención y tratamiento y eventualmente proponer nuevas estrategias en el futuro.

La modificación de factores que se encuentran involucrados en la aterosclerosis intracraneal, es de utilidad prioritaria para mejorar el tratamiento y pronóstico de los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica.

Los pacientes con aterosclerosis intracraneal, especialmente en los que coexiste con enfermedad extracraneal, tienen un mayor grado de discapacidad. Estos hallazgos muestran datos importantes para la planeación futura de estudios clínicos en sujetos con EVC aterotrombótico que incluya el análisis del grado de estenosis vascular intracraneal.

K) REFERENCIAS

1. Sing Wong K, Li H. Long-Term Mortality and Recurrent Stroke Risk Among Chinese Stroke Patients With Predominant Intracranial Atherosclerosis. *Stroke*. 2003; 34:2361-2366.
2. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, et al.: Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996, 27:1974–1980.
3. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, et al.: Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995, 26:14–20.
4. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, Ross JL, Raps E, Ozer MN, Brass LM, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999; 281:1112–1120.
5. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486–2497.
6. Chimowitz MI: Angioplasty or stenting is not appropriate as first-line treatment of intracranial stenosis. *Arch Neuro*2001, 58:1690–1692.
7. Design, progress and challenges of a double-blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology*2003, 22:106–117.

8. Turan TN, Derdeyn CP, Fiorella D, Chimowitz MI. Treatment of Atherosclerotic Intracranial Arterial Stenosis. *Stroke*. 2009; 40:2257-2261.
9. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al.: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005, 352:1305–1316.
10. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al.: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2006, 113:555–563.
11. Sundt TM Jr, Smith HC, Campbell JK, Vlietstra RE, Cucchiara RF, Stanson AW. Transluminal angioplasty for basilar artery stenosis. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55:673– 680.
12. Derdeyn CP, Chimowitz MI. Angioplasty and stenting for atherosclerotic intracranial stenosis: rationale for a randomized clinical trial. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007; 17:355–363.
13. Connors JJ III, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg*. 1999; 9:415– 423.
14. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, Jayaraman M, Marcellus ML, Connors JJ, Do HM. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke*. 2006; 37:1016 –1020.
15. Mazighi M, Yadav JS, Abou-Chebl A. Durability of endovascular therapy for symptomatic intracranial atherosclerosis. *Stroke*. 2008; 39:1766 –1769.

16. Qureshi AI, Hussein HM, El-Gengaihy A, Abdelmoula M, Suri MF. Concurrent comparison of outcomes of primary angioplasty and of stent placement in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurosurgery*. 2008;62:1053–1062
17. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, selfexpanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*. 2007;38:1531–1537
18. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M; NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70–99% intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2008; 70:1518 – 1524.
19. John B. Weigle, Robert A. Taylor, Scott E. Kasner, Current Management of Symptomatic Intracranial Stenosis: Medical versus Endovascular Therapy. *Current Atherosclerosis Reports* 2007, 9:296–304
20. Marc I. Chimowitz, Michael J. Lynn, M.S; Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis. *New England Journal of Medicine* 2011; 365:993-1003.
21. Domínguez R, Vila JF, Augustovski F, Irazola V, Castillo PR, Escalante RR, Brott TG, Meschia JF: Spanish cross-cultural adaptation and validation of the National Institutes of Health Stroke Scale. *Mayo Clin Proc*. 2006; 81(4):476-480.
22. Sundt TM Jr, Siekert RG, Piepgras DG: Bypass surgery for vascular disease of the carotid system. *Mayo ClinProc*1976, 51:677–692.

23. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC Bypass Study Group. *N Engl J Med* 1985, 313:1191–1200.
24. Bae H-J, Lee J, Park J-M, et al. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *CerebrovascDis* 2007;24:355–360
25. Moossy J. Pathology of cerebral atherosclerosis. Influence of age, race, and gender. *Stroke* 1993; 24:I22–I23; I31–I32.
26. Passero S, Rossi G, Nardini M, et al. Italian multicenter study of reversible cerebral ischemic attacks. Part 5. Risk factors and cerebral atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1987; 63:211–224
27. Bae H-J, Lee J, Park J-M, et al. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. *CerebrovascDis* 2007; 24:355–360
28. Suwanwela NC, Chutinetr A. Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: intracranial versus extracranial. *Neuroepidemiology* 2003; 22:37– 40.