El problema de los ataques isquémicos transitorios cerebrales

G. Delgado*/ J. M. Martínez-Lage*/ C. Viteri*

Concepto y clasificación

Un ataque isquémico transitorio *(TIA)* es un episodio de *disfunción encefálica focal de causa isquémica.* Los síntomas se instauran y alcanzan su máxima intensidad en segundos o pocos minutos, desapareciendo generalmente por completo a lo largo de dos a quince minutos. El plazo de resolución de los síntomas se prolonga más raramente durante horas. Se ha convenido fijar la máxima duración de un TIA en 24 horas. La atención que ha recibido este síndrome en los últimos años está justificada porque el TIA es la *señal de alarma* más fiable sobre el riesgo inminente de un infarto cerebral. Aunque la definición del TIA es exclusivamente clínica presupone un hecho fisiopatológico: los síntomas expresan una isquemia cerebral reversible, sin necrosis neuronal. Para afirmar que se trata de un TIA genuino no basta con una exploración neurológica normal tras el ataque, tal como ha demostrado la tomografía axial computarizada (TAC). En efecto, no es excepcional que, cumpliéndose todos los requisitos clínico-evolutivos de un TIA, su causa sea un pequeño infarto o hemorragia cerebral [61, 44]. Un 10 % de tumores cerebrales, en particular los meningiomas, se expresan en algún momento de su evolución por episodios clínicamente indistinguibles de un TIA. Por tanto está justificado plenamente en el momento actual la práctica sistemática de la TAC para explorar a estos pacientes y, con base en ello, distinguir dos tipos de TIAs:

a) TIA genuino con TAC normal.

b) TIA microinfártico, con infarto cerebral, visible en la TAC bien correlacionable topográficamente con los síntomas.

Desde un punto de vista práctico tienen la misma significación. Sin embargo, hay que tener en cuenta que un paciente que ya ha sufrido un infarto tiene menores posibilidades de padecer un TIA o un infarto en la misma topografía y con la misma extensión [29]. El valor de esta eventualidad es muy importante en estudios epidemiológicos. Además, la reiteración de TIAs microinfárticos juega un papel patogenético fundamental en casos de "demencia multi-infarto" [77, 48].

La tercera parte de los síndromes focales isquémicos totalmente reversibles evolucionan más allá del plazo convencional de las 24 horas fijadas por el TIA [44]. La media del período de resolución de los síntomas en estos casos es de unas 3 semanas. Para estos episodios, aparentemente con idéntica significación que los TIAs, Millikan [51] ha propuesto la denominación de *RIND* ("Reversible Ischemic Neurological Deficit"). Sobre la misma base de los hallazgos en la TAC, cabe hacer la misma subdivisión que con los TIAs, en RIND genuino y RIND microinfártico.

Una frontera sutil separa a los TIA y RIND microinfárticos de otros dos síndromes isquémicos parcialmente transitorios. El primero de ellos ha sido aislado en la literatura inglesa [30] con las siglas *PNS* ("Partial Nonprogressing Stroke"): incluye aquellos déficits focales isquémicos de instauración rápida, con signos y síntomas menores o intensos, que regresan casi totalmente dejando secuelas de mínima o nula repercusión funcional. El segundo síndrome es el *ictus lacunar,* descrito por Fisher [20, 26, 21, 25, 22, 23] como entidad anatomoclínica característica de los hipertensos. Se trata de pequeños infartos localizados en el territorio de las arterias perforantes basales, consecutivos a su obstrucción por lipohialinosis. Hay cuatro síndromes lacunares bien definidos:

1. Hemiplejía motora pura.
2. Hemisíndrome sensitivo global puro.
3. Síndrome de disartria y torpeza de la mano.
4. Paresia crural con ataxia homolateral.

Es de advertir, no obstante, que se han visto recientemente hemiplejías motoras y síndromes sensitivos puros como expresión de infartos de considerable tamaño en el territorio de arterias circunferenciales [58, 55]. Lo que verdaderamente justifica la inclusión del ictus lacunar entre los síndromes isquémicos transitorios es el hecho de que infartos lacunares típicos pueden estar producidos por émbolos de origen extracraneal, exactamente igual que los TIAs genuinos. En consecuencia, ante un ictus lacunar en un paciente que no es hiperten-

Tabla I. SINDROMES ISQUEMICOS TRANSITORIOS

T.I.A. (Transient Ischemic Attack):
- Genuino
- Microinfártico

R.I.N.D. (Reversible Ischemic Neurological Deficit)
- Genuino
- Microinfártico

P.N.S. (Partial Nonprogressing Stroke)

L.S. (Lacunar Stroke)
- Genuino
- Embólico

* Departamento de Neurología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

so hay que exigirse la misma pauta diagnóstica y terapéutica que en el paciente con un TIA. La tabla I es la propuesta de clasificación de los síndromes isquémicos transitorios.

Historia natural

Whisnant [79] estableció que la *incidencia* en el total de la población de Rochester (Minnesota) es de 31 casos nuevos de TIA cada año por 100.000 habitantes, elevándose a 200/100.000/año entre personas de 65 a 74 años. Si extrapolamos estos datos al total de la población española, se puede estimar la incidencia de TIAs en 12.500/año. No hay datos sobre la incidencia de RIND en ictus lacunares, ni tampoco sobre su historia natural. Ha merecido gran atención al estudio de la historia natural del TIA. Un paciente que acaba de padecer su primer TIA tiene las tres eventualidades evolutivas siguientes:

1. Que no vuelva a repetirse.
2. Recurrencia más o menos temprana de TIA.
3. Constitución ulterior de un infarto cerebral.

Los numerosos estudios [52, 32, 50, 49] destinados a conocer la significación clínica del TIA permiten afirmar algunos hechos relevantes. El riesgo de sufrir un infarto cerebral, tras un primer TIA, en los 5 años subsiguientes oscila entre un 25 y un 40 %. Este riesgo es máximo durante el primer año (51 %) y se concentra muy especialmente durante el primer mes (21 %). No se cuenta con criterios estadísticos para predecir individualmente qué paciente va a padecer un infarto cerebral ni en qué plazo. Este es uno de los grandes retos actuales de la neuro-epidemiología: definir grupos de riesgo de infarto cerebral entre la población afecta de TIAs. Un 70 a 90 % de infartos cerebrales sobrevienen sin previo síndrome isquémico transitorio. Evidentemente esto reduce notabilísimamente la eficacia de las medidas de prevención secundaria del infarto cerebral. En una necesaria concepción integral de la medicina preventiva hay que tener presente en todos los pacientes con TIAs el riesgo adicional de la comorbilidad, en particular la coronaria, que acorta significativamente la perspectiva de supervivencia de estos enfermos [34]. A efectos prácticos, hay que considerar que todo paciente tras su primer TIA está seriamente amenazado de infarto cerebral y, en un plazo más o menos largo, de infarto de miocardio.

Clínica

La expresión clínica del TIA es, por definición, fugaz. Raramente se presencia su desarrollo. El diagnóstico se hace casi siempre sobre datos de interrogatorio. Este debe ser tanto más minucioso cuanto que el paciente frecuentemente olvida mencionar episodios de hemiparestesias o amaurosis fugax, considerados por él banales precisamente por su corta duración. Es imprescindible adoptar criterios clínicos estrictos para diagnosticar de TIA a un síntoma neurológico transitorio. Así se minimiza el error de sentar un pronóstico alarmante que justifique exploraciones costosas y agresivas. No es correcto diagnosticar como TIA un síndrome sin entidad, sobre la base de concomitancia de alteraciones de pruebas instrumentales (Doppler, arteriografía, etc.). Esta actitud desafortunada conduce a tratar arterias y no enfermos. Puede haber estenosis y oclusiones arteriales sin expresión clínica. No es nada excepcional la aparición de TIAs con arteriografía normal [48]. Es muy importante establecer clínicamente cuál es el pedículo arterial responsable de cada TIA. Cuanto más exacto es el diagnóstico topográfico tanto más satisfactorio es el resultado del tratamiento quirúrgico [46]. Es muy frecuente ver pacientes diagnosticados de TIA en el territorio vértebro-basilar por haber sufrido uno o múltiples episodios transitorios de síntomas aislados tales como vértigo, disartria, borrosidad visual, inestabilidad, etc. Casi nunca tales síntomas aislados obedecen a una auténtica isquemia cerebral. Se han estudiado series de pacientes con síntomas solitarios de este tipo en los cuales la incidencia de infarto cerebral ulterior ha sido de un 41 % menos que entre los pacientes con TIA bien caracterizados [52, 46, 47]. Las tablas II y III señalan los *criterios* clínicos más fiables para el diagnóstico topográfico carotídeo y vértebro-basilar del TIA. Pese a ellos, un hemisíndrome sensitivo o motor puro, sin otros síntomas acompañantes, no permite asegurar con suficiente margen de certeza la topografía carotídea o vértebro-basilar de la isquemia. En estos casos es necesario sustentar la localización definitiva sobre la lesión ateromatosa más relevante en el estudio arteriográfico. Es preferible adoptar, ante la duda, la denominación clínica poco comprometedora de "hemifenómeno". La misma actitud es recomendable ante trastornos del lenguaje que retrospectivamente no pueden ser catalogados como puramente disártricos o disfásicos. Aun con máximo rigor clínico, resulta a menudo difícil establecer la correlación clínica-angiográfica y llega a ser imposible en un 20-30 % de los casos [73].

La "amaurosis fugax", pérdida momentánea total o parcial de visión en un ojo, ha sido considerada como

Tabla II. CRITERIOS CLINICOS DEL T.I.A. CAROTIDEO

Hemisíndromes motores y/o sensitivos
- De predominio braquiofacial
- Con síntomas de inequívoca estirpe cortical
- Con amaurosis fugax contralateral

Afasia comprobada

Tabla III. CRITERIOS CLINICOS DEL T.I.A. VERTEBRO-BASILAR

- Síndromes alternos
- Hemisíndromes alternantes
- Hemisíndromes motores y/o sensitivos asociados a uno de los siguientes síntomas:
  - Diplopia
  - Vértigo
  - Incoordinación
  - Amaurosis bilateral
- Asociación en uno o varios ataques próximos de al menos dos de los siguientes síntomas:
  - Vértigo objetivo o subjetivo
  - Diplopia
  - Amaurosis bilateral
  - Disartria
  - Drop-Attack

Tabla IV. REDUCCION DEL FLUJO SANGUINEO OCULAR

I. Microembolismo	II. Disminución de la presión de perfusión	III. Aumento de la resistencia vascular retiniana
Ateroma carotídeo	Hipotensión postural	Migraña
Cardiopatía valvular	Takayasu	Hipertensión
	Fármacos	Arteritis
	Fístula carotídea	Policitemia
	Glaucoma	Espasmo
	Hipertensión endocraneal	

(Ross Russell, 1972)

resultado de embolización retiniana a partir de una placa ulcerada en el origen de la carótida interna. Este mecanismo está demostrado [24, 62, 35]. Hay sin embargo casos de "amaurosis fugax" de mecanismo no embólico, causada por obstrucciones hemodinámicamente significativas del sifón carotídeo y de la arteria oftálmica, sin lesión de la carótida extracraneal [14, 75]. La tabla IV resume las posibles etiologías de este síntoma. Hay que subrayar la arteritis de células gigantes, afección frecuente en la tercera edad, que suele expresarse por "amaurosis fugax", cefalalgias y aceleración de la velocidad de sedimentación. El tratamiento con corticosteroides puede ser curativo y evitar una ceguera permanente [8]. La incidencia de infarto cerebral a lo largo de los cinco años posteriores a un primer episodio de pérdida de visión monocular es de un 5 %, cinco veces menor que la observada en TIAs bien caracterizados [63].

La tabla V reúne, aunque no exhaustivamente, los procesos con los que más a menudo se plantea el *diagnóstico diferencial* del TIA. La migraña acompañada, especialmente en su variedad hemipléjica, puede evolucionar cronológicamente como un TIA. Los antecedentes de jaqueca y sobre todo la aparición del déficit neurológico con el aura migrañosa son elementos diagnósticos valiosos. En la migraña acompañada ocurre un déficit focal transitorio de naturaleza isquémica, que en ocasiones puede abocar a un infarto cerebral [4] (infarto migrañoso). Las crisis parciales somatomotoras o sensitivas de una epilepsia tardía pueden ser confundidas con un TIA, especialmente cuando el déficit postcrítico es relevante. La causa más frecuente de crisis epilépticas por encima de los 60 años es un infarto cerebral, que puede no dar ningún otro síntoma intercrítico. Ambos fenómenos, crisis y TIA, pueden coexistir en un mismo paciente, originados por ateromatosis carotídea [9]. La amnesia global transitoria o ictus amnésico se

Tabla V. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL T.I.A.

- Hipoglucemia
- Crisis hipertensivas
- Hipotensión ortostática
- Trastornos cardíacos
- Trastornos laberínticos
- S. sensitivo por hiperventilación
- S. de Gelinaud
- Malformación de Chiari
- Miastenia ocular
- Migraña
- Epilepsia

Tabla VI. OBSTRUCCIONES ARTERIALES EN ISQUEMIA CEREBRAL

TOPOGRAFIA	INCIDENCIA %			
	ESTENOSIS		*OCLUSION*	
	Derecha	*Izquierda*	*Derecha*	*Izquierda*
Extracraneales				
Bifurcación carotídea	33,8	34,1	8,5	8,5
Carótida interna distal	8	9,1	8,6	8,7
Vertebral	18,4	22,3	4	5,7
Intracraneales				
Sifón carotídeo	6,7	6,6	9	9,2
Tronco basilar	7,7		0,8	
Cerebral media	3,5	4,1	2,2	2,1

(Hass y col. 1968)

ajusta al patrón clínico-evolutivo de un TIA. No obstante se trata de un síndrome plurietiológico, en el que no siempre se demuestra una etiopatogenia isquémica [10].

Patogenia

La *ateroesclerosis* es la causa fundamental de TIAs. Sus lesiones tienen localizaciones predilectas en el árbol arterial cérvico-cerebral, que probablemente obedecen a condiciones de flujo sanguíneo en bifurcaciones y curvaduras arteriales [71]. Como puede verse en la tabla VI, el grupo más numeroso de estenosis asientan en el sector extracraneal de las arterias destinadas al encéfalo, bifurcación carotídea y ostium subclavio de la vertebral [33]. La isquemia cerebral se produce por dos mecanismos: hemodinámicos y embólicos.

Mecanismo hemodinámico. Para que se produzca isquemia cerebral es preciso que la presión de perfusión descienda por debajo del límite inferior compensable por la autorregulación cerebral. En condiciones normales de gasto cardíaco y de presión arterial, puede reducirse la luz de la arteria hasta en un 80-90 % sin que exista un gradiente de presión o de flujo entre los segmentos pre y post-estenótico [5]. Aun en presencia de una estenosis con repercusión hemodinámica, incluso de una oclusión, puede quedar garantizada una presión de perfusión suficiente gracias a los dispositivos anastomóticos de suplencia con que cuenta el encéfalo (extracraneales, extra-intracraneales, polígono de Willis, anastomosis leptomeníngeas). Han de tenerse en cuenta hechos bien conocidos:

1. Estenosis escalonadas a lo largo del mismo pedículo tienen un efecto sumativo sobre la reducción de presión y de flujo.
2. Cuanto más largo es el segmento estenótico produce mayor caída de presión y de flujo.
3. Salvo el polígono de Willis, el resto de sistemas anastomóticos de suplencia requieren un cierto tiempo para desarrollarse con eficacia y por ello pueden quedar desbordados ante la obstrucción súbita del pedículo principal.
4. La anatomía del polígono de Willis es muy variable, no siendo raros polígonos incompletos por ausencia o hipoplasia de algunos de sus segmentos.
5. La obstrucción de un pedículo provoca isquemia en el territorio dependiente de sus ramas más distales [81] ("últimos pastos").
6. En presencia de obstrucciones en varios pedículos, una disminución de la presión de perfusión puede originar isquemia en las regiones de confluencia de los diferentes territorios vasculares [81] ("zonas fronterizas").
7. Cuanto más distal sea la obstrucción de un pedículo tanto mayor será el riesgo de infarto, dado que las posibilidades de suplencia serán menores.

Para que se produzca una isquemia cerebral focal por un mecanismo hemodinámico parece necesario admitir la realidad de una caída del gasto cardíaco o de la presión arterial que se sume a la obstrucción. Pueden ser muchas las causas [31] que condicionan esta caída (tabla VII). Una de ellas es el ritmo circadiano de la presión arterial. De manera fisiológica, hay dos momentos del día (hacia las 2 de la tarde y hacia las 3 de la madrugada) en los que la tensión arterial desciende significativamente. Es muy frecuente la aparición de disrritmias cardíacas durante el sueño, bloqueo A-V completo, contracciones auriculares prematuras y bigeminismo, que se acompañan de marcados descensos de la

Tabla VII. CAUSAS HEMODINAMICAS DE ISQUEMIA CEREBRAL

1. Hipotensión ortostática
   - Espontánea
   - Iatrogénica
2. Hipersensibilidad del seno carotídeo
3. Bradicardia-taquicardia
4. Estenosis aórtica
5. Angor con descompensación cardíaca
6. Aumento de viscosidad sanguínea
   - Macroglobulinemia
   - Policitemia
7. Mecanismo de robo
8. Estados de baja perfusión
9. Vasoespasmo
10. Compresión arterial extrínseca

(Genton y col. 1977)

presión arterial. El anciano y el hipertenso tienen una mayor labilidad nocturna en la regulación ortostática de la presión arterial, debida a menor barosensibilidad del seno carotídeo. Hipotensión nictameral, disrritmias cardíacas de sueño e hipotensión ortostática podrían explicar la alta incidencia de infartos cerebrales durante la noche y poco tiempo después de levantarse de la cama [36]. Las disrritmias cardíacas son causa frecuente de isquemia cerebral global pero es más raro que produzcan isquemia cerebral focal. Entre 290 pacientes con disrritmias cardíacas que requirieron marcapasos, sólo 1,4 % sufrieron TIAs antes de la implantación del mismo. El 81 % tuvieron manifestaciones sincopales [56]. Los síntomas vértebro-basilares aparecen frecuentemente en relación con movimientos del cuello. La arteria vertebral está sólidamente encerrada en el estuche óseo-ligamentoso del conducto transversario, hace un amplio bucle a nivel de la charnela cérvico-occipital y atraviesa el ligamento atlanto-occipital y la duramadre para formar el tronco basilar. En el sujeto sano el flujo de una arteria vertebral se interrumpe o disminuye considerablemente durante el giro de la cabeza hacia el lado opuesto. Esta obstrucción ocurre especialmente a nivel de C1 donde recae el 50 % del giro total. En presencia de espondilosis cervical, la obstrucción posicional suele realizarse a nivel de los últimos segmentos cervicales, que son generalmente los más afectados. Si se añade una hipoplasia u obstrucción de la vertebral contralateral, la rotación del cuello puede producir isquemia vertebrobasilar. Si el movimiento del cuello es especialmente violento, como en el caso de traumatismos o de manipulaciones quiroprácticas, puede producirse además un daño de la pared arterial con disección y tromboembolismo [59, 70]. Las alteraciones tortuosas, tanto de la carótida como de la vertebral, también pueden inducir isquemia transitoria por obstrucción posicional, aunque su papel es discutido en la mayoría de los casos. El espasmo arterial, indiscutible en la migraña y en aneurismas rotos, es más que cuestionable en la génesis de TIAs. Se cree que hipertensiones agudas pueden originar vasoespasmo cerebral, al igual que en retina. No apoyan esta hipótesis estudios experimentales rigurosos [38].

Mecanismo tromboembólico. Un argumento incontestable de la patogenia tromboembólica de TIAs [24, 62, 35, 14, 3, 54] es la observación oftalmoscópica de émbolos de fibrina y plaquetas y de "placas brillantes", constituidas

por partículas calcificadas y cristales de colesterol, en vasos retinianos y leptomeníngeos de pacientes con "amaurosis fugax" y lesiones ateromatosas carotídeas cervicales. En aquellos casos de TIAs recurrentes con idéntica sintomatología, es difícil aceptar que un émbolo siga siempre el mismo trayecto vascular. Marshall [45] ha dado una atractiva explicación aunando los mecanismos embólico y hemodinámico. El demostró la persistencia de vasoparálisis regional, persistente durante más de 90 días tras el primer TIA. El primer ataque podría ser embólico produciendo una lesión vascular duradera con indemnidad neuronal. Los ataques ulteriores podrían estar producidos por disminución de la presión de perfusión que no podría ser compensada en el área vasoparalítica. Imparato y cols. [37] estudiaron la anatomía patológica de las lesiones ateromatosas carotídeas extirpadas mediante endarterectomía. Su trabajo ilustra hasta qué punto pueden estar involucrados los dos mecanismos en la producción de isquemia (fig. 1). El hallazgo más frecuente (70 % o más) fue la estenosis con reducción de la luz carotídea. La mayoría de las placas fueron "complicadas" con úlceras simples por lesión endotelial, hemorragias en el interior de la placa abiertas o no a la luz a través de una úlcera, secuestros de detritus ateromatosos, ulcerados o no, y trombosis. Solamente se encontraron trombos en el 25 % de las placas ulceradas, que a su vez constituyeron un tercio del total de lesiones. Los trombos grises, formados por estratos de plaquetas y fibrina se hallaron en lesiones sin estenosis importante, y por tanto con un flujo sanguíneo rápido. Estos trombos estaban adheridos sobre ulceraciones o sobre divertículos en placas irregulares no ulceradas. Los trombos rojos, conteniendo todos los elementos formes sanguíneos, se observaron en vasos totalmente ocluidos o en las zonas proximal y distal de estenosis cerradas que condicionaban una lentificación del flujo. De todos estos datos, cabe destacar la posible producción de hemorragia dentro de la placa ateromatosa por rotura de los "vasos vasorum". Esto puede hacer aumentar bruscamente la magnitud de la estenosis, originando isquemia por reducción aguda de la presión de perfusión y creando condiciones hemodinámicas para la producción de trombos rojos. Otro estudio anatómico sugiere también que la hemorragia dentro de la placa es la causa más importante de trombosis arterial intracraneal [66]. La presencia de hemosiderina en los secuestros de detritus ateromatosos indicaría estadios evolutivos de una hemorragia en el interior de la placa. Ambos pueden abrirse a la luz arterial soltando al torrente sanguíneo émbolos y originando una úlcera que será lecho potencial de fenómenos tromboembólicos.

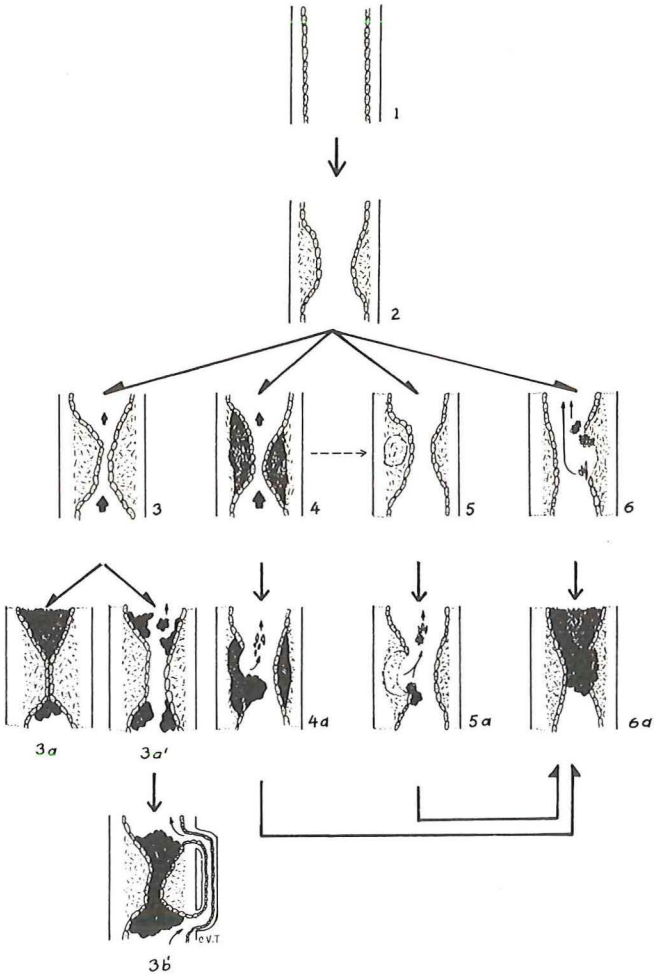
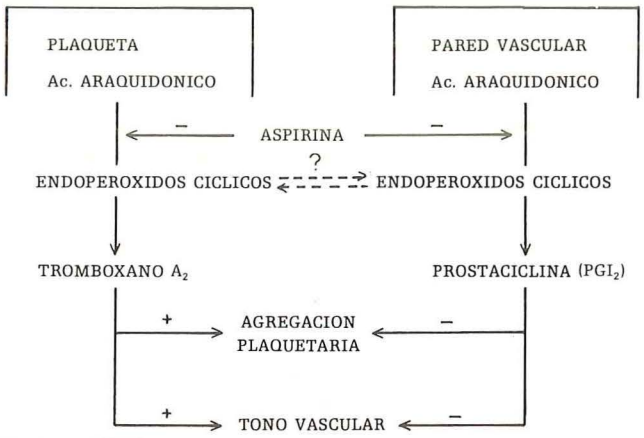


Fig. 1.—1. *Arteria normal.* 2. *Placa fibrosa no complicada.* 3. *Placa estenosante.* a. *Oclusión ateromatosa pura con trombo rojo de éstasis.* a'. *Trombo y émbolo rojo sobre placa estenosante no ulcerada.* b'. *Oclusión trombótica sobre placa estenosante no ulcerada. La extensión del trombo de éstasis está limitada por las colaterales.* 4. *Hemorragia en el interior de la placa.* a. *Ulceración y embolismo.* 5. *Secuestro de detritus ateromatosos.* a. *Ulceración y embolismo.* 6. *Placa ulcerada. Embolos de colesterol y plaquetas.* a. *Oclusión a partir del trombo mural.*

En las lesiones del ostium vertebral de la subclavia son mucho menos frecuentes la ulceración y la hemorragia. Se acepta que en los TIAs vértebro-basilares priman los factores hemodinámicos, al contrario que en los carotídeos. En suma, la patogenia del TIA por ateromatosis no es unívoca. Patogenia embólica y hemodinámica pueden coexistir en la misma lesión o en varias lesiones, de manera contemporánea, sucesiva o alternante.

Plaquetas y TIA. Es muy probable que las plaquetas comiencen a intervenir en la patogenia del TIA muchos años antes de su aparición. Numerosos estudios experimentales sugieren un papel fundamental de las plaquetas en la aterogénesis [60]. El responsable podría ser el PDGF ("Platelet-Derived-Growth-Factor"), péptido contenido en los gránulos alfa de las plaquetas. Esta sustancia induce la síntesis de DNA por las células musculares lisas subendoteliales de los vasos y su consiguiente multiplicación en el seno de la íntima. Esta proliferación es el primer paso para la formación de la placa ateromatosa. La síntesis de tejido conectivo por estas células y el depósito de colesterol, esteres de colesterol y calcio son estadios ulteriores. El PDGF es capaz de estimular cien veces más la síntesis de PGE_1 y de prostaciclina (PGI_2) en las células endoteliales y musculares lisas. La PGI_2 tiene una potente acción antiagregante y estimulante de la lisis del coágulo, aunque no inhibe la adhesión plaquetaria ni la reacción de liberación. La liberación de PDGF ejerce probablemente un control de la agregación plaquetaria por un mecanismo de "feedback" negativo a través de la estimulación de la síntesis de prostaciclina por la pared vascular. La incapacidad de la pared vascular de producir prostaciclina puede ser un eslabón importante en la aterogénesis y en las complicaciones tromboembólicas de ésta. La disminución de actividad prostaciclínica en placas carotídeas humanas extirpadas por endarterectomía así como en animales sometidos a dieta aterogénica abogan en este sentido [7 76]. El interés práctico estriba en la posibilidad de que la manipulación farmacológica de las funciones



(Gaetano, 1979)

Fig. 2.—*Metabolismo del ácido araquidónico.*

plaquetarias y de las prostaglandinas puede prevenir la progresión de la ateroesclerosis y sus complicaciones tromboembólicas. El fármaco más utilizado hasta ahora es el ácido acetilsalicílico. El esquema de la figura 2, inspirada en Gaetano [27], expresa los efectos de dicho fármaco. Las prostaglandinas se producen en el árbol vascular por metabolismo del ácido araquidónico, liberado de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria y endotelial por acción de fosfolipasas. Se metaboliza hacia endoperóxidos cíclicos, por acción de la ciclooxigenasa. Esta es irreversiblemente bloqueada en las plaquetas por el ácido acetilsalicílico (no por los salicilatos) que también bloquea la ciclooxigenasa endotelial, pero de manera reversible. En consecuencia el fármaco impide la producción de tromboxanos, proagregantes y vasoconstrictores, y la de prostaciclina, con efectos opuestos. Hay dudas sobre si los endoperóxidos procedentes de la plaqueta y de la pared vascular se pueden intercambiar libremente entre ambas vías metabólicas. Ello podría tener un efecto neutralizador de la acción beneficiosa del bloqueo del metabolismo del ácido araquidónico plaquetario. Cabe pensar que dosis altas de aspirina tienen un efecto paradójico trombogénico, quizá por la inhibición de la producción de prostaciclina. Parece justificado administrar pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico (150-500 mg) a largos intervalos (48-72 horas) para reducir el efecto de bloqueo de la ciclooxigenasa endotelial [27]. Se especula sobre la capacidad del tromboxano A_2 de producir TIAs, dado su potente efecto vasoconstrictor y su breve vida media de unos 30 segundos. Si esto fuera así, quedaría revalorizada la antigua teoría patogenética del espasmo vascular. Sea cual sea el mecanismo final por el que la alteración de las funciones plaquetarias interviene en la génesis de la isquemia cerebral, no hay duda sobre su papel en la misma. Las frecuentes observaciones en pacientes con síndromes isquémicos cerebrales de hiperagregabilidad

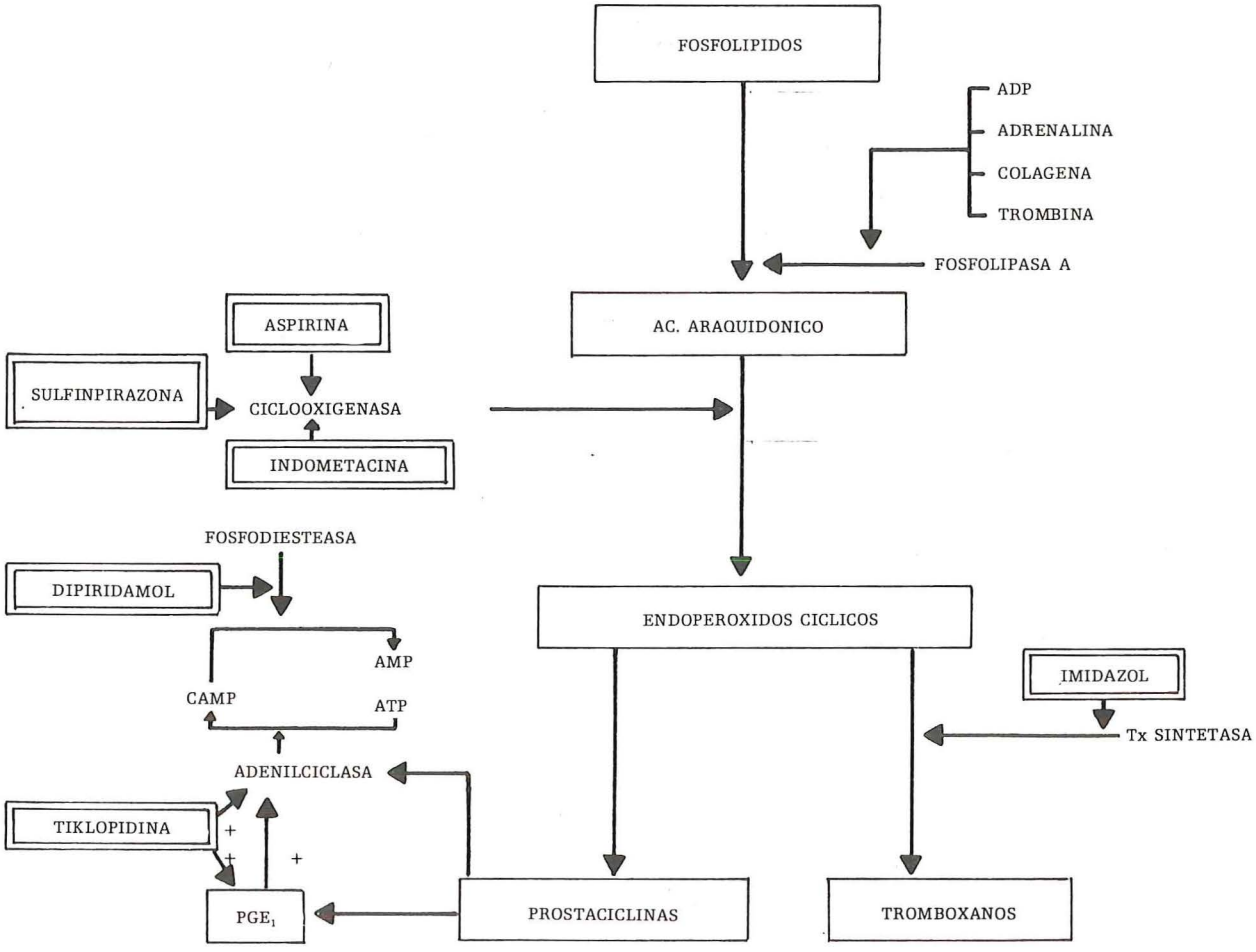


Fig. 3.—*Sitio de acción de los fármacos antiagregantes. Inspirada en García-Conde Bru y cols.*[55].

plaquetaria, aumento de agregados plaquetarios circulantes, disminución de la vida media plaquetaria y aumento en el plasma de proteínas específicas liberadas por las plaquetas (PF-4 y beta-TG) son argumentos de valor [80].

La figura 3, inspirada en García-Conde y cols. [28], apunta los sitios de acción de los fármacos antiagregantes más usados. En un plano teórico, el más adecuado podría ser la tiklopidina dado que no inhibe la síntesis de prostaciclina por la pared vascular. El trifusal parece tener una acción semejante [64]. Al contrario de otros fármacos no solamente inhibe la agregación plaquetaria sino también la adhesión y la reacción de liberación.

Así como en los vasos con flujo rápido predominan los fenómenos trombóticos ligados a la adhesión y agregación plaquetaria con depósito ulterior de fibrina (trombo gris), en vasos con flujo lento (capilares, vénulas, estenosis arteriales cerradas) intervienen más los mecanismos de la coagulación con formación de trombos rojos. En casos de isquemia focal por un mecanismo embólico, la lentificación del flujo junto con el daño endotelial, y la liberación de factores plaquetarios, pueden poner en marcha los mecanismos de la coagulación tanto por la vía intrínseca como extrínseca activando el factor X. Si la fibrinogénesis desborda la fibrinolisis, la consecuencia es una trombosis que impide la adecuada revascularización del área isquémica, pudiendo promover un infarto. La liberación de tromboplastina a partir de éste puede generar una trombosis más extensa. El cerebro tiene tal riqueza de tromboplastina que destrucciones importantes de tejido cerebral pueden desencadenar cuadros de coagulación intravascular diseminada [67]. Los vasos cerebrales vierten al torrente sanguíneo importantes cantidades de activador del plasminógeno. La síntesis de éste parece estar modulada por los niveles de AMP cíclico en el endotelio vascular. La manipulación farmacológica del mismo podría tener también interés terapéutico. Puede ser importante el hallazgo de una disminución de activador del plasminógeno en placas ateromatosas [12]. Es frecuente, en pacientes con síndromes isquémicos cerebrales, la disminución de actividad fibrinolítica del plasma y aumento de la adhesividad y agregación plaquetaria [2]. Queda por dilucidar en qué medida estas alteraciones son causales, coincidentes o consecuentes del accidente vascular cerebral.

Opciones terapéuticas

Los anticoagulantes, la cirugía y los antiagregantes plaquetarios son, por orden de antigüedad, las tres modalidades de tratamiento del TIA ampliamente utilizadas. No hay todavía una demostración estadística final sobre la superioridad neta de uno sobre otro. Se cuenta con suficiente conocimiento patogenético para intentar decidir racionalmente el tratamiento más adecuado en cada caso. Lo que no tiene justificación alguna es el nihilismo terapéutico.

Antiagregantes plaquetarios

Los estudios prospectivos sobre tratamiento antiagregante en pacientes con TIA son susceptibles de numerosas críticas metodológicas, inherentes a las dificultades de diseño y realización. Pero constituyen en conjunto pruebas a favor de la eficacia de esta modalidad de tratamiento [29, 13]. Se han publicado cinco estudios prospectivos controlados sobre dos antiagregantes (ácido acetilsalicílico, sulfinpirazona) en pacientes con TIAs [17, 18, 6, 57, 15]. Actualmente está en curso un estudio multicéntrico en Inglaterra con ácido acetilsalicílico "versus" placebo [74]. El trabajo canadiense reunió la mayor muestra y el período de seguimiento más largo [6] (media 26 meses). Se analizó en él la recurrencia de TIAs y la incidencia de infarto cerebral y de muerte en pacientes de ambos sexos afectos de ataques carotídeos y vértebrobasilares. La sulfinpirazona (800 mg/día) sola o asociada a ácido acetilsalicílico no produjo beneficios. El ácido acetilsalicílico (1.300 mg/día) redujo significativamente la incidencia de TIA, infarto cerebral y muerte. La tasa de reducción fue del 10,9 % en el grupo tratado con aspirina. Considerando sólo el infarto cerebral y la muerte, la diferencia fue aún más significativa, con una reducción del 30,4 %. El análisis por separado de sexos reveló una reducción del 46,4 % de incidencia de infarto cerebral y muerte en los varones tratados con aspirina y nula en las mujeres. Otras observaciones clínicas y experimentales sugieren una falta de respuesta plaquetaria en las hembras humanas y de otros mamíferos al ácido acetilsalicilíco y sulfinpirazona. Esta diferencia puede estar condicionada por efecto de los estrógenos sobre las plaquetas, produciendo en ellas cambios en el patrón de respuesta a estímulos proagregantes y antiagregantes [29].

El estudio americano se realizó en dos grupos de pacientes con TIAs exclusivamente carotídeos. Un grupo recibió ácido acetil-salicílico (1.300 mg/día) versus placebo [17]. El otro fue sometido previamente a endarterectomía carotídea y siguió luego la misma pauta medicamentosa [18]. El período de seguimiento de ambos grupos fue inferior a los dos años, con una media de seis meses. En ambos grupos hubo diferencias significativas a favor del ácido acetilsalicílico. En el grupo quirúrgico se analizó solamente la incidencia de infarto cerebral, observándose una reducción del 69,6 % en el grupo tratado con aspirina respecto al control. En el no quirúrgico, la reducción fue del 56,8 % y la de infarto cerebral y muerte del 51 %. Este estudio sugiere un efecto favorable más claro en el hombre que en la mujer, así como en pacientes con múltiples ataques y con lesiones carotídeas bien correlacionables con los síntomas.

El estudio de Heidelberg [57] mostró también ventajas de la aspirina (1.500 mg/día), aunque únicamente en aquellos pacientes con TIAs carotídeos y no vértebrobasilares. La muestra fue demasiado pequeña (34 pacientes). En el estudio de Evans [15] la sulfinpirazona redujo la recurrencia de "amaurosis fugax".

Cabe deducir que el ácido acetilsalicílico, a dosis de 1.200 a 1.500 mg/día, es eficaz en la prevención del infarto cerebral, en la recurrencia de TIAs, y aumenta la expectativa de vida en varones afectos de TIAs. La sulfinpirazona, a dosis de 800 mg/día, no tiene un efecto claro. Está justificado que los futuros ensayos clínicos terapéuticos con otros fármacos antiagregantes se lleven a cabo comparativamente con aspirina y no con placebo. Tiene fundamento emplear dosis diferentes de aspirina dado el posible efecto proagregante de este fármaco a dosis altas. Será interesante conocer los resultados del estudio inglés [74] en el que se ensayan dosis de 1.300 y 300 mg/día. Es evidente la necesidad de aclarar la utilidad o inutilidad del tratamiento antiagregante en mujeres. Dado el complejo mosaico patogenético de la isquemia cerebral transitoria, puede ser inadecuada la administración indiscriminada de antiagregantes a todo paciente con TIAs. Habría que poder determinar en cada caso el papel que juegan las plaquetas hipera-

gregables y disponer de métodos paraclínicos objetivos que permitan valorar la eficacia del tratamiento antiagregante. Las técnicas isotópicas con fibrinógeno marcado con I^{131} y de plaquetas marcadas con In^{111} son prometedoras. Con esta última se puede determinar simultáneamente la vida media plaquetaria y visualizar los depósitos plaquetarios en lesiones vasculares extracraneales. La determinación en plasma de PF-4 y de beta-TG posiblemente es un índice fiable de la actividad plaquetaria "in vivo" [80]. Se trata de buscar la respuesta a tres interrogantes: ¿Qué pacientes deben tomar un antiagregante? ¿Qué antiagregante deben tomar? ¿En qué momento y durante cuánto tiempo?

Anticoagulantes

A pesar de ser utilizados desde hace más de 30 años en la profilaxis del infarto cerebral, todavía existe no poca polémica en torno a sus indicaciones, ventajas y desventajas. Sus inconvenientes son claros: la necesidad de un control estricto y engorroso y el riesgo hemorrágico. Son numerosos los ensayos clínicos destinados a evaluar la eficacia de los anticoagulantes en la prevención del infarto cerebral [30, 53]. A pesar de ello no hay pruebas concluyentes de su potencial efecto beneficioso, por lo cual la indicación se basa fundamentalmente en el criterio personal de cada médico ante cada situación concreta. Hay varias situaciones en las que es razonable emplearlos y que se resumen en los siguientes puntos:

1. Estenosis intensas que condicionan disminución de flujo, condición que favorece la formación de trombos rojos. En estos casos están indicados los anticoagulantes cuando el paciente no es candidato al tratamiento quirúrgico o si la intervención se va a demorar muchas horas o días, especialmente cuando el primer TIA se ha producido en un plazo menor a 1-2 meses.
2. Placas ulceradas, especialmente aquellas con imagen angiográfica de trombo mural o con TIA reciente.
3. Las dos situaciones anteriores exigen para su diagnóstico un estudio angiográfico. Existe una tercera eventualidad en la que puede estar justificada la anticoagulación en el compás de espera hasta la realización de la angiografía. Se trata de aquellos casos en los que los TIA se suceden muy próximos en forma de "clusters". Esta evolución hace temer un infarto trombótico inminente. Evidentemente, es necesario asegurarse antes de que el LCR no contiene sangre y descartar mediante TAC una hemorragia parenquimatosa.
4. En el postoperatorio de la endarterectomía el empleo de heparina reduce la incidencia de trombosis carotídeas postoperatorias [40].

Tratándose de situaciones con alto riesgo de infarto inminente, la anticoagulación debe iniciarse con heparina endovenosa para continuar luego con dicuminarímicos o con heparina cálcica. Es razonable el criterio de Whisnant de no prolongar el tratamiento más de tres meses, dado que las complicaciones hemorrágicas aumentan con la longitud del tratamiento [68].

Cirugía

Veintisiete años después de la primera endarterectomía carotídea, la utilidad real de este tratamiento sigue siendo controvertida [78]. La valoración de la eficacia de este tratamiento por estudio al azar es poco menos que imposible, dada la enorme cantidad de posibles combinaciones lesionales. La endarterectomía es hoy por hoy el único procedimiento eficaz para evitar que una estenosis carotídea se transforme en oclusión. La mortalidad de la oclusión carotídea es del 23 %, con un 57 % de secuelas invalidantes [43]. Con las técnicas actuales neurorradiológicas, anestésicas y quirúrgicas se puede reducir la morbilidad y mortalidad conjunta de arteriografía y endarterectomía a menos de un 3 %. Los criterios de selección de enfermos para cirugía se pueden resumir en los siguientes puntos [41]:

1. Límite de edad: aunque no puede fijarse de manera absoluta, los 70 años parece razonable, si se tiene en cuenta que la expectativa media de vida de la población sana es de unos 75 años.
2. Comorbilidad: la más frecuente es la cardíaca y gran número de complicaciones y muertes peroperatorias obedecen a infartos de miocardio. La insuficiencia coronaria es contraindicación, en un principio, para la cirugía carotídea. Esto es relativo teniendo en cuenta las posibilidades actuales de cirugía coronaria. Es discutible en cada caso por dónde comenzar el tratamiento quirúrgico.
3. La intolerancia clínica y electroencefalográfica a la compresión digital de la carótida primitiva del lado a operar aumenta considerablemente el riesgo de la intervención. La garantía del "shunt" peroperatorio es sólo relativa. La misma consideración puede aplicarse a casos con presiones residuales de carótida interna por debajo de los 45 mmHg.

La oclusión de la carótida interna contralateral aumenta enormemente el riesgo quirúrgico. No es una contraindicación absoluta. Son también contraindicaciones relativas la presencia de estenosis importantes en segmentos distales del pedículo a operar, como en sifón carotídeo o en arteria silviana. La presencia de un infarto cerebral reciente, por el riesgo de que un aumento brusco en la presión de perfusión provoque edema cerebral o hemorragia, es también contraindicación relativa.

4. Son indicaciones discutibles en cada caso la desobstrucción de urgencia de una oclusión carotídea y la de estenosis carotídeas asintomáticas, descubiertas casualmente [72, 16].
5. Las indicaciones más claras son las de estenosis sintomáticas en su territorio de distribución, que reducen la luz en un 70 % o más, y en lesiones ulceradas con clínica activa de TIAs o con imagen angiográfica de trombo mural, independientemente del grado de estenosis.

La endarterectomía del ostium subclavio de la vertebral se ha prodigado mucho menos que la carotídea, quizá por su mayor dificultad técnica. La historia natural de los TIAs vértebro-basilares no parece más benigna que la de los carotídeos y la morbilidad y mortalidad de la endarterectomía vertebral es netamente inferior que la de la carótida [39]. Es potencialmente quirúrgica toda estenosis del ostium subclavio de la vertebral reduciendo la luz en un 50 % o más, en presencia de una clínica de TIAs bien definidos. La indicación es más clara si la estenosis asienta en la vertebral dominante, que tiene a su cargo la mayor parte de la alimentación del tronco basilar. Pueden considerarse quirúrgicas las compresiones extrínsecas de la arteria vertebral a nivel de C_6, a su entrada en el conducto transversario, cuando puede demostrarse clínica y angiográficamente que dicha compresión es la causa de los síntomas. Cabe discutir el beneficio de la desobstrucción vertebral en

aquellos casos con clínica isquémica cerebral focal o global, con obstrucciones carotídeas importantes inoperables. En este sentido no es excepcional que el paciente con una estenosis carotídea que no tolera la compresión digital, la tolere una vez operada una estenosis vertebral concomitante. Existe la posibilidad inversa [69]. Son contraindicaciones formales la oclusión extensiva y las obstrucciones distales más importantes, generalmente en V_4 y en el tronco basilar. Contraindican la intervención infartos recientes y la existencia de un síndrome pseudobulbar. No se hará mención de las indicaciones de la cirugía de "by pass" extra-intracraneal ni tampoco de los fármacos que actúan sobre el flujo y el metabolismo cerebrales. Una nueva técnica exploratoria, la PETT ("Positron Emision Transverse Tomography"), permite la medida simultánea de flujo y metabolismo cerebral local, en condiciones de inocuidad y reproductibilidad, con lo cual se revela como el medio de elección para valorar la eficacia de todo fármaco que influya sobre el flujo y metabolismo cerebral [19].

El manejo del paciente con TIAs

Cabe trazar unas líneas generales de conducta ante un paciente que acaba de sufrir su primer TIA [68]. Si han transcurrido menos de dos meses desde el primer TIA, el riesgo de infarto cerebral es alto. Esto justifica la hospitalización del paciente. Si han transcurrido meses o más de un año, el estudio puede iniciarse ambulatoriamente. Además del estudio general, y particularmente cardiológico, se realizará una TAC cerebral y las pruebas incruentas de exploración vascular cérvico-cerebral [1]. De todas ellas, la más fiable es el efecto Doppler, que puede objetivar obstrucciones carotídeas superiores al 50 %. Sin embargo no puede detectar placas ulceradas no estenosantes y es incapaz de diferenciar una oclusión de una estenosis pseudooclusiva que se comporta hemodinámicamente como una oclusión [11]. Es probable que todos los métodos diagnósticos incruentos actualmente en uso queden desplazados por la angiografía fluoroscópica computarizada, practicable por inyección endovenosa de contraste yodado [65]. Si el paciente no presenta contraindicaciones absolutas para la cirugía y especialmente si se sospecha una obstrucción carotídea o vertebral por los procedimientos antes mencionados, se le informará detenidamente de las ventajas e inconvenientes del tratamiento quirúrgico. Si acepta en principio la posibilidad de ser operado, se le someterá a un estudio angiográfico aorto-cérvico-cerebral [42]. En caso de hipertensión arterial con cifras superiores a 170/100, se instaurará un tratamiento hipotensor adecuado. Si por cualquier motivo la angiografía debe demorarse, se iniciará tratamiento con heparina endovenosa seguida de dicumarínicos. Si se ha descartado o declinado la intervención quirúrgica, se proseguirá el tratamiento anticoagulante durante dos meses para continuar posteriormente con fármacos antiagregantes. En el candidato potencial a cirugía, si la arteriografía objetiva lesiones susceptibles de dicho tratamiento, se indicará la endarterectomía según los criterios expuestos más arriba. En el postoperatorio inmediato se instaurará o mantendrá el tratamiento anticoagulante, para proseguir posteriormente con antiagregantes. Este se puede mantener indefinidamente, no sólo para la prevención del infarto cerebral sino también del infarto de miocardio.

Bibliografía

1. Ackerman RH. *Non-invasive carotid evaluation.* Stroke, 11, 675-678, 1980.
2. Bansal BC y cols. *Serum lipids, platelets, and fibrinolitic activity in cerebrovascular disease.* Stroke, 9, 137-139, 1978.
3. Barnett HJM. *Recent intervention studies on platelet suppressant drugs in cerebral ischemia. I. Clinical aspects.* En "Clinical Pharmacology and drug epidemiology, 2. Drug treatment and prevention in cerebrovascular disorders". Editado por Tognoni G y Garattini S, pp. 369-386. Elsevier. North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, Oxford, 1979.
4. Bousser MG y cols. *Migrainous cerebral infarction: a tomographic study of cerebral blood flow and oxigen extraction fraction with the oxygen-15 inhalation technique.* Stroke, 11, 145-148, 1980.
5. Brice JC y cols. *Haemodynamic effects of carotid artery stenosis.* Br Med J, 2, 1.363-1.366, 1964.
6. Canadian Cooperative Study Group. *Randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke.* N Engl J Med, 299, 53-59, 1978.
7. Coughlin S y cols. *Platelet-Dependent Regulation of Prostacyclin (PGI_2) syntesis.* Stroke, 12, 117, 1981 (abstract).
8. Delgado G y cols. *Arteritis temporal. Enfermedad de Horton.* Rev Med Univ Nav, 13, 271-279, 1969.
9. Delgado G. *Epilepsia tardía vascular: Estudio de la aparición de crisis epilépticas en los accidentes isquémicos cerebrales no embólicos. Contribución a la Ponencia "Epilepsia Tardía".* II Congreso Nacional de Neurología. Zaragoza, 1973.
10. Delgado G y cols. *Amnesia global transitoria y oclusión de carótida interna.* Revista de Neurología, 2, 401-405, 1974.
11. Delgado G y cols. *Ultrasonografía direccional doppler. Un método de diagnóstico incruento de las obstrucciones arteriales cérvico-cerebrales.* Revista de Neurología, 21, 91-106, 1977.
12. Donati MB, D'Angelo V. *Fibrin formation and disolution in cerebrovascular disorders.* En "Clinical Pharmacology and Drug Epidemiology. 2. Drug Treatment and Prevention in Cerebrovascular Disorders". Editado por Tognoni G y Garattini S, pp. 55-66. Elsevier. North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, Oxford, 1979.
13. Dyken ML. *Assessment of the role of antiplatelet aggregating agents in transient ischemic attacks, stroke and death.* Stroke, 10, 602-604, 1979.
14. Dyll LM y cols. *Amaurosis fugax. Funduscopic and photographic observations during and attack.* Neurology, 16, 135-138, 1966.
15. Evans G. *Effect of drugs that suppress platelet surface interaction on incidence of amaurosis fugax and transient cerebral ischemia.* Surg Forum, 23, 239-241, 1972.
16. Fields WS. *The asymptomatic carotid bruit-Operate or not?* Stroke, 9, 269-271, 1978.
17. Fields WS y cols. *Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia.* Stroke, 8, 301-316, 1977.
18. Fields WS y cols. *Controlled trial of aspirin in cerebral ischemia. Parte II. Surgical Group.* Stroke, 9, 309-319, 1978.
19. Fieschi C. *Cerebral blood flow andenergy metabolism in vascular insufficiency.* Stroke, 11, 431-432, 1980.
20. Fisher CM. *Lacunes: Small deep infarcts.* Neurology, 15, 774-784, 1965.
21. Fisher CM. *Pure sensory stroke involving face, arm and leg.* Neurology, 15, 76-80, 1965.

22. Fisher CM. *A lacunar stroke. The disartria-Clumsy-hand Syndrome.* Neurology, 17, 614-617, 1967.

23. Fisher CM. *The arterial lesions underlying lacunes.* Acta Neuropathol, 12, 1-5, 1969.

24. Fisher CM. *Observations of the fundus oculi in transient monocular blindness.* Neurology, 9, 333-347, 1959.

25. Fisher CM y Cole H. *Homolateral ataxia and crural paresis: A vascular syndrome.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 28, 48-65, 1965.

26. Fisher CM y Curry HB. *Pure motor hemiplejia of vascular origin.* Arch Neurol, 13, 30-44, 1965.

27. Gaetano G. *Platelets and cerebrovascular disorders: The timing of the shrew?* En "Clinical Pharmacology and Drug Epidemiology. 2. Drug Treatment and Prevention in Cerebrovascular disorders". Editado por Tognoni G y Garattini S, pp. 45-53. Elsevier. North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1979.

28. García-Conde Bru J y cols. *El sistema prostaglandinas tromboxanos de las plaquetas y de la pared vascular. Fisiología e implicaciones patológicas y terapéuticas en la hemostasia, trombosis y aterosclerosis.* Med Esp, 73, 170-194, 1979.

29. Gent M. *Recent intervention studies of platelets suppressant drugs in cerebral ischemia: Methodological aspects.* En "Clinical Pharmacology and Drug Epidemiology. 2. Drug Treatment and prevention in cerebrovascular disorders". Editado por Tognoni G y Garattini S, pp. 437-448. Elsevier. North-Holland, Amsterdam, 1979.

30. Genton E y cols. *XIV. Cerebral Ischemia: The role of Thrombosis and of antithrombotic therapy. Study group on antithrombotic therapy.* Stroke, 8, 150-175, 1977.

31. Genton E y cols. *XIV. Cerebral ischemia: The role of thrombosis and of antithrombic therapy.* Stroke, 8, 150-175, 1977.

32. Goldner JC y cols. *Long-term prognosis of transient ischemic cerebral attacks.* Stroke, 2, 160-167, 1971.

33. Hass WK y cols. *Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites and complications.* JAMA, 203, 961-968, 1968.

34. Heiden S y cols. *Cardiovascular mortality in transient ischemic attacks.* Stroke, 11, 252-255, 1980.

35. Hollenhorst RW. *Significance of bright plaques in the retinal arterioles.* JAMA, 178, 23-39, 1961.

36. Hossmann V y Zülch KJ. *Circadian variations of hemodynamics and stroke.* En "Brain and Heart Infarct". Editado por Zülch KJ y cols. II, pp. 171-180. Springer Verlag, Berlín, 1979.

37. Imparato AM y cols. *The carotid bifurcation plaque: Pathologic findings associated with cerebral ischemia.* Stroke, 10, 238-245, 1979.

38. Johansson B. *Blood-Brain barrier dysfunction in acute arterial hypertension after papaverine-induced vasodilatation.* Acta Neurol Scandinav, 50, 573-580, 1974.

39. Labauge R y cols. *Résultats du traitement chirurgical des obstructions de l'artère vertébrale. A propos de 136 malades opérés.* En "Chirurgie des Artères Carotides et Vertébrales dans leur segment extra-cranien". Editado por Natali J y cols., pp. 150-160. Masson et Cie, París, 1973.

40. Labauge R. *Comunicación personal.*

41. Labauge R y cols. *Le traitement chirurgical des sténosis athérosclérotiques de la carotide interne. Etude statistique de 283 cas, avec un recul maximum de 10 ans.* En "L'Ischemie cerebrale dans le territoire carotidien". Editado por Geraud J y cols., pp. 345-348. Suplément de la Revue de Médecine de Toulouse, 1973.

42. Labauge R y Delgado G. *L'Angiographie des lésions athéroscléreuses de l'Axe carotidien et de l'artère vertébrale, dans leur trajet extracranien.* En "Chirurgie des Artères Cartoides et Vertébrales dans leur segment Extra-cranien". Editado por Natali J y cols., pp. 53-77. Masson et Cie, París, 1973.

43. Labauge R y Rachdi M. *Histoire naturelle des occlusions de la carotide interne.* I. Journée du Service de Neurologie, C. H. U. de Montpellier, 1973.

44. Loeb C. *Clinical evaluation of patients with transient ischemic attacks.* En "Advances in Neurology". Editado por Goldstein M y cols. Vol. 25, pp. 141-148. Raven Press, Nueva York, 1979.

45. Marshall J. *Histoire naturelle des accidents ischemiques transitoires carotidiens.* En "L'Ischemie cerebrale dans le territoire carotidien". Editado por Geraud J y cols., pp. 345-348. Supplément de la Revue de Médecine de Toulouse, 1973.

46. Marshall J. *The natural history of transient ischemic cerebrovascular attacks.* Q.J. Med., 33, 309-324, 1964.

47. Marshall J. En "Cerebral vascular diseases. Fourth conference". Editado por Millikan Ch y cols. Grune and Stratton, Nueva York, 1965.

48. Marshall J y Wilkinson IMS. *The prognosis of carotid transient ischemic attacks in patients with normal angiograms.* Brain, 94, 395-402, 1971.

49. Marti-Vilalta JL y cols. *Transient ischemic attacks retrospective study of 150 cases of ischemic cerebral infarct in the territory of the middle cerebral artery.* Stroke, 10, 259-262, 1979.

50. McDowell FH. *Prevention of subsequent infarctions and transient ischemic attacks.* En "Advances in Neurology". Editado por Goldstein y cols. Vol. 25, pp. 277-286. Raven Press, Nueva York, 1979.

51. Millikan CH y cols. *Classification and outline of cerebrovascular diseases. II.* Stroke, 6, 564-616, 1975.

52. Millikan C. *The transient ischemic attack.* En "Advances in Neurology". Editado por Goldstein M y cols. Vol. 25, pp. 135-140. Raven Press, Nueva York, 1979.

53. Millikan CH y McDowell FH. *Treatment of transient ischemic attacks.* Stroke, 9, 299-308, 1978.

54. Muci-Mendoza R y cols. *Retinal fluorescein angiographic evidence for atheromatous microembolism. Demonstration of ophtalmoscopically occult emboli and post-embolic endotelial damage after attacks of amaurosis fugax.* Stroke, 11, 154-158, 1980.

55. Nelson RF y cols. *Computed tomography in patients presenting with lacunar syndromes.* Stroke, 11, 256-261, 1980.

56. Reed RL y cols. *Rarity of transient focal cerebral ischemia in cardiac dysrhitimia.* JAMA, 223, 893-895, 1973.

57. Reuther R y Dorndorf W. *Aspirin in patients with cerebral ischemia and normal angiograms or nonsurgical lesions: Results of a double-blind trial.* En "Acetylsalicylic acid in cerebral ischemia and coronary heart disease". Editado por Breddin K y cols. pp. 97-106. FK Schattauer Verlag, Stuttgart, Nueva York, 1978.

58. Ritcher RW y cols. *Frequency and course of pure motor hemiparesis: A clinical study.* Stroke, 8, 58-60, 1977.

59. Robertson JT. *Neck manipulation as a cause of stroke.* Stroke, 12, 1, 1981.

60. Ross R y cols. *Pathogenesis of the lesions of atherosclerosis.* En "Brain and heart infarct". Editado por Zülch KJ y cols. II, pp. 20-26. Springer-Verlag, Berlín, 1979.

61. Russell RWR. *Transient cerebral ischemia.* En "Cerebral Arterial Disease". Editado por Ross Russell RW, pp. 124-125. Churchill Livingstone, Edinburgo, 1976.

62. Russell RWR. *Observations of the retinal blood vessels in monocular blindness.* Lancet, 2, 1.422-1.428, 1961.

63. Russell RWR. *Histoire naturelle des cécités monoculaires transitoires.* En "L'Ischemie cerebrale dans le territoire carotidien". Editado por Geraud J y cols., pp. 349-351. Supplément a la Revue de Médecine de Toulouse, 1973.

64. Rutllant ML y cols. *Effect of triflusal (UR-1501), a potential antithrombotic agent, on blood coagulation and platelet aggregation in man.* Curr Ther Res, 22(4), 510-520, 1977.

65. Sackett JF y cols. *Computerized fluoroscopic intravenous arteriography of the carotid arteries.* Stroke, 12, 122, 1981 (abstract).

66. Sadoshima S y cols. *Cerebral artery thrombosis and intramural hemorrhage.* Stroke, 10, 411-414, 1979.

67. Sande JJ Van Der y cols. *Head injury and coagulation disorders.* J Neurosurg, 49, 357-365, 1978.

68. Sandok BA y cols. *Guidelines for the management of transient ischemic attacks.* Mayo Clin Proc, 53, 665-674, 1978.

69. Schott B y cols. *Sténoses et thromboses carotidiennes à expression vertébro-basilaire. Hémodétournement Basilo-carotidien.* Rev Neurol, 121, 501-514, 1969.

70. Sherman DG y cols. *Abrupt change in head position and cerebral infarction.* Stroke, 12, 2-6, 1981.

71. Stehbens WE. *Local factors contributing to the pathogenesis of atherosclerosis.* En "Brain and Heart Infarct". Editado por Zülch KJ y cols. II, pp. 27-33. Springer-Verlag, Berlín, 1979.

72. Tannier G. *La desobstruction en urgence de l'axe carotidien dans son segment pré-polygonal. A propos de 56 observations.* Thèse Doctorale, Faculte de Medécine de Montpellier, 1975.

73. Thurman DJ y Millikan CH. *Clinical Phenomena and their correlation to angiographic findings in cerebrovascular disease.* Stroke, 12, 54-57, 1981.

74. The U. K. -TIA Study Group. *Desing and protocol of U. K. TIA aspirin study.* En "Clinical Pharmacology and Drug Epidemiology. 2. Drug Treatment and Prevention in Cerebrovascular Disorders". Editado por Tognoni G y Garattini S, pp. 387-394. Elsevier North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1979.

75. Weinberger J y cols. *Amaurosis fugax associated with ophtalmic artery stenosis: Clinical simulation of carotid artery disease.* Stroke, 11, 290-293, 1980.

76. Welch MJ y cols. *In vivo manipulation of platelet thrombi: platelet adhesion .reversal using prostacyclin.* Stroke, 12, 117, 1981 (abstract).

77. Wells CE. *Role of stroke in dementia.* Stroke, 9, 1-3, 1978.

78. West H y cols. *Comparative risk of operation and expectant management for carotid artery disease.* Stroke, 10, 116-121, 1979.

79. Whisnant JP. *Epidemiology of stroke: enphasis on transient cerebral ischemic attacks and hypertension.* Stroke, 5, 68-75, 1974.

80. Wu KK. *Hyperactive platelets in thrombotic cerebrovascular diseases. Implication for antiplatelet therapy.* En "Clinical Pharmacology and Drug Epidemiology. 2. Drug Treatment and Prevention in Cerebrovascular Disorders". Editado por Tognoni G y Garattini S, pp. 359-367. Elsevier North-Holland Biomedical Press. Amsterdam, 1979.

81. Zülch KJ. *Clinical Ischemia: brain infarcts.* En: "Brain and Heart Infarct". Editado por Zülch KJ y cols., pp. 288-296. Springer-Verlag, Berlín, 1977.

Agradecimientos

A Doña María Angeles Varea y Doña María Isabel Sánchez por su valiosa colaboración en la preparación del texto original.

COLECCION CIENCIAS MEDICAS

LIBROS DE MEDICINA

NOVEDAD

ANTIINFECCIOSOS EN LA PRACTICA MEDICA

R. Martí Masso, J. Honorato y J. R. Azanza

1981. ISBN 84-313-0699-8 288 págs. 1.600 ptas.

La dicotomía que existe entre la utilización de antiinfecciosos en la práctica médica diaria y las normas dictadas por la Farmacología Básica y la Farmacología Clínica, es cada día más evidente por una serie de hechos de difícil solución a corto plazo.

La introducción continuada de nuevos antiinfecciosos, a veces sofisticados y su aceptación casi inmediata en la práctica clínica, no corre pareja con una verdadera exquisitez terapéutica. Nuestra intención es dictar una serie de conceptos básicos, que sirven al clínico como ayuda en un empleo más racional, eficaz e inocuo de los antiinfecciosos.

El autor hace una consideración especial sobre las tendencias actuales de empleo de los antiinfecciosos, lo que ha venido en llamarse «Política Antibiótica». Se trata en realidad de una verdadera estrategia terapéutica, en donde se conjugan las habilidades de clínicos, terapeutas, microbacteriólogos, e higienistas, para que previa medida de fuerzas entre dos rivales (microorganismos y antibiótico) adoptar una actitud agresiva, desde luego, pero a la vez conservadora, con miras a una victoria futura.

La aparición de cepas multirresistentes en los gérmenes oportunistas, así como la penicilin-resistencia del estafilococo aureus, son los dos más importantes frentes de la batalla. Utilizar de entrada armas pesadas no convencionales, puede significar un desgaste inútil, a la vez que perdemos la acción sorpresiva de los antibióticos, forzando al germen a crear resistencias bacterianas.

Por todo ello, se da una serie de bases prácticas en el uso de los antibióticos, que supongan al clínico un recordatorio permanente sobre las principales características farmacológicas que deberá tener presente a la hora de su empleo.

EUNSA

EDICIONES UNIVERSIDAD DE NAVARRA, S. A. Plaza de los Sauces, 1 y 2 - Apdo. 396 - Tel. (948) 256850* BARAÑAIN-PAMPLONA (ESPAÑA)