

Manejo médico de personas en riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de origen cardioembólico

H. P. ADAMS Jr.

Division of Cerebrovascular Diseases, Department of Neurology, The University of Iowa College of Medicine, Iowa City, Iowa, USA

Trabajo recibido para su publicación: 10/94 Aceptado: 10/94

Dirección para separatas: Harold P. Adams, Jr., MD, Division of Cerebrovascular Diseases, Department of Neurology, The University of Iowa, 200 Hawkins Drive, Iowa City, Iowa 52242, USA

Varios estudios clínicos en personas con fibrilación auricular han establecido la utilidad de la anticoagulación oral o la aspirina en la prevención de los accidentes cerebrovasculares isquémicos de origen cardioembólico. La mayoría de las personas con afecciones cardíacas asociadas con un alto riesgo embólico son tratadas crónicamente con anticoagulantes orales. Las drogas antiagregantes plaquetarias pueden ser útiles para personas que tienen enfermedades con riesgo embólico bajo. Todavía no se ha establecido el tratamiento óptimo para las personas con accidente cerebrovascular cardioembólico agudo. Frecuentemente se utiliza heparina con la finalidad de disminuir el riesgo de recurrencias embólicas, pero los datos son insuficientes como para sacar conclusiones firmes acerca de su eficacia. Es necesario ampliar las investigaciones para optimizar el manejo de personas en riesgo de cardioembolias neurológicas. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63 (5): 497-500.

Palabras clave ACV cardioembólico - Pacientes en riesgo - Isquemia cerebral

La selección de tratamientos médicos para prevenir el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico se basa en su presunta causa. La aspirina, la ticlopidina y la endarterectomía carotídea son eficaces para impedir el ACV en personas con aterosclerosis. En los pacientes con riesgo cardioembólico el tratamiento difiere, y en la mayoría de las instancias se prefiere la anticoagulación oral.

Sin embargo, el diagnóstico de cardioembolia puede ser difícil por una serie de razones. Frecuentemente los hallazgos neurológicos no son específicos y la presencia de enfermedad cardíaca no establece automáticamente una relación de causa-efecto con la isquemia neurológica porque muchas enfermedades cardíacas potencialmente embolizantes se desarrollan simultáneamente con la aterosclerosis cerebrovascular. Como muchos pacientes no tienen síntomas premonitorios (ataques isquémicos transitorios), la detección temprana de la enfermedad cardíaca de alto riesgo embolizante es muy importante pues su manifestación neurológica inicial puede ser un ACV potencialmente mortal.

Las personas con infarto agudo de miocardio, válvulas protésicas, estenosis mitral reumática con fibrilación auricular secundaria, cardioversión o trombos intracavitarios tienen el máximo riesgo de embolias. (1)

MANEJO DE LA ISQUEMIA AGUDA NEUROLOGICA SECUNDARIA A CARDIOEMBOLIAS

Tanto los médicos dedicados a la atención primaria cuanto los especialistas están en condiciones de asistir en forma más activa a las personas con ACV cardioembólico. Se considera esta situación en particular como una indicación para el uso inmediato de anticoagulantes tales como la heparina. (2, 3)

Desafortunadamente hay un solo estudio que ha examinado la utilidad del uso de heparina en personas con ACV embólico. (4) La validez de los resultados positivos de este estudio se ve mermada por el número bajo de pacientes incluidos y por algunas incongruencias en los dos grupos en análisis.

Hay muchos interrogantes no resueltos en cuanto

al uso de los anticoagulantes. No se conocen los riesgos de agravación neurológica o de embolias recurrentes durante los primeros días posteriores al ACV. Los médicos están preocupados por el riesgo de hemorragias intracraneanas subsecuentes al uso de heparina pero aún no ha sido definido el riesgo de transformación hemorrágica espontánea o la probabilidad de agravación de la hemorragia por efecto de los anticoagulantes.

Si deben prescribirse terapéuticas específicas para el ACV cardioembólico, deberá contarse con un diagnóstico correcto. Desafortunadamente, en la sala de emergencias ese diagnóstico puede llegar a ser difícil. Los retrasos en la administración de la terapéutica como producto de la demora generada hasta que se obtienen pruebas diagnósticas confirmatorias como la ecocardiografía, pueden tener un impacto negativo en la respuesta al tratamiento. Aun contando con esas pruebas diagnósticas, a menudo aparecen discordancias entre los observadores. (5) Mientras no haya algún método rápido de alta especificidad para el diagnóstico de la cardioembolia, los pacientes sin cardioembolia continuarán siendo tratados como si la hubieran tenido, y viceversa.

Actualmente, la mejor manera de tratar pacientes con presunto ACV cardioembólico es similar al tratamiento prescripto para pacientes con ACV de otras causas. La American Heart Association sigue esta pauta para el manejo del ACV isquémico agudo. (6)

TERAPIAS CRONICAS PARA PREVENIR EL ACV CARDIOEMBOLICO

A diferencia de las incertidumbres relacionadas con el episodio agudo, hay datos sólidos relacionados con las intervenciones médicas para prevenir el ACV cardioembólico. Las metas actuales deberían ser la identificación de las personas con alto riesgo de embolias y la instalación de esquemas de profilaxis antes de que ocurran los síntomas de embolia. Reducir el riesgo embólico puede ser sólo parte del tratamiento general de personas con enfermedad aguda de origen cardiológico. Por ejemplo, el tratamiento adecuado de la isquemia miocárdica puede disminuir el riesgo embólico. Otras veces, el tratamiento de enfermedades cardíacas agudas puede ser contraproducente. La cardioversión puede incrementar el riesgo embólico. La terapéutica trombolítica puede incrementar el riesgo embólico a partir de trombos intracavitarios grandes. (7, 8) En pacientes con endocarditis infecciosa puede haber riesgo de hemorragias cerebrales.

La naturaleza de las lesiones cardíacas afecta la selección de terapéuticas específicas para evitar el embolismo. Por ejemplo, para personas con mixoma auricular estará recomendada la cirugía, en tanto que para la endocarditis infecciosa, los antibióticos. De

todos modos, en la mayoría de los casos la elección terapéutica será un anticoagulante oral o un antiplaquetario, solos o combinados.

Las investigaciones clínicas futuras podrán precisar las características de aquellas personas con riesgo embólico mayor. Se necesita más discriminación en las variables clínicas y en los estudios diagnósticos, particularmente la ecocardiografía. Para las personas con riesgo embólico mayor, habitualmente se prescriben anticoagulantes orales. La confiabilidad de la anticoagulación oral se ha incrementado bajando los niveles de inhibición de la coagulación y mediante el uso del *International Normalized Ratio* (INR). (9) Las dosis más bajas impresionan como igualmente eficaces respecto de las dosis tradicionales y su seguridad es mayor. (10, 11) La aspirina puede ser útil administrada sola o en combinación con la anticoagulación oral. (12) En el futuro podría demostrarse que una combinación de drogas es mejor que cada una de ellas administrada sola. Cuando el tratamiento con un solo agente falla, es frecuente el uso de ambas drogas en menores dosis.

La fibrilación auricular (FA) es la anomalía cardíaca más común entre las personas con isquemia neurológica aguda. Es un factor de riesgo de ACV de particular importancia entre las personas de edad. La FA puede ser un factor de riesgo de cardioembolias aislado, o un factor complicante que incrementa el riesgo de afecciones cardíacas estructurales. Varias investigaciones clínicas recientes han analizado la utilidad de la anticoagulación oral o la aspirina en la prevención de embolias en las personas con fibrilación auricular. (11, 13-17) Varias series incluyeron pacientes que no tenían sintomatología neurológica previa. Un estudio danés controlado con placebo encontró que la warfarina era más eficaz que la aspirina en dosis de 75 mg/día en la prevención de eventos embólicos en una población añosa. (13) Un estudio americano extenso demostró una reducción marcada en el riesgo embólico con el uso crónico de anticoagulación oral. (15) Los resultados del grupo de pacientes de la American Veterans Administration Hospitals con un protocolo de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, también establecieron un beneficio marcado con el uso crónico de anticoagulantes orales. (16) El ensayo SPAFI (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) puso en evidencia que tanto la aspirina (325 mg/día) como los anticoagulantes orales eran muy eficaces. (11) Fue el primer estudio en mostrar una respuesta favorable a la administración de aspirina. El metaanálisis de los primeros resultados mostró que los anticoagulantes orales reducían el riesgo de ACV en un 68%. (18) En una segunda instancia, los mismos investigadores encontraron que la warfarina era superior a la aspirina en la prevención del ACV isquémico, aunque el beneficio vinculado a la anti-

Tabla 1
Niveles de anticoagulación recomendados para la prevención de cardioembolias*

Indicación	INR deseado
Fibrilación auricular	2,0-3,0
Válvulas protésicas biológicas	2,0-3,0
Válvulas protésicas mecánicas	2,5-3,5
Infarto de miocardio reciente	2,0-3,0
Enfermedad valvular reumática	2,0-3,0

* Adaptado de referencias 19-22. INR: *International Normalized Ratio*.

coagulación oral se veía neutralizado por un incremento notorio del riesgo de hemorragias intracraneanas. (17) El riesgo de embolias era mayor entre las personas de más de 75 años, pero el riesgo de hemorragias también era más alto en dicha población.

El Estudio Europeo, recientemente terminado, es de particular importancia para los médicos que tratan pacientes con ACV, porque los pacientes incluidos en ese estudio tenían fibrilación auricular y accidente isquémico transitorio o ACV isquémico. (19) Usando un esquema de randomización similar al del SPAF, los pacientes fueron tratados con anticoagulantes orales, aspirina o placebo. Se encontró un beneficio modesto asociado a la administración de aspirina. No se encontraron hemorragias intracraneanas con la administración de anticoagulación oral, y sí una marcada reducción del número de accidentes embólicos. Este estudio estableció la utilidad de la anticoagulación oral en la prevención secundaria en aquellas personas con ACV y fibrilación auricular. También confirmó el riesgo elevado de la fibrilación auricular asociada con síntomas neurológicos.

El resultado de estos estudios resuelve muchas dudas respecto del manejo a largo plazo de personas con riesgo cardioembólico neurológico. Para aquellas personas con alto riesgo cardíaco, los anticoagulantes orales son la terapéutica de elección (Tabla 1). (20-22) El INR deseado está entre 2-3. Hay un incremento leve pero definido en el riesgo de hemorragias intracraneanas, en particular entre los pacientes de edad. La demencia, las hemorragias recientes, hipertensión mal controlada, la falta de continuidad en la ingesta del anticoagulante, el mal estado general, están entre las contraindicaciones para el uso de anticoagulación oral.

La aspirina (325 mg/día) podría ser indicada en los pacientes que no pueden recibir anticoagulación oral. (20) También puede ser prescrita en casos con bajo riesgo cardioembólico, como en el prolapso de válvula mitral, si no existen síntomas neurológicos previos. (24) Las personas con un alto riesgo por lesiones cardíacas como las válvulas protésicas, y que han tenido episodios embólicos a pesar de una anticoagulación adecuada, pueden recibir terapéutica

Tabla 2
Terapéuticas recomendadas para la prevención de cardioembolias

<i>Anticoagulantes orales solos o con aspirina</i>	
Infarto agudo de miocardio	Válvulas cardíacas mecánicas
Lesión cardíaca y FA	Trombo VI
Trombo orejuela AI	Trombo AI
Válvula bioprotésica y FA	Endocarditis marántica
Válvula bioprotésica reciente	Acinesia ventricular
Miocardiopatía dilatada	Síndrome del nódulo sinusal
FA y embolias	
<i>Aspirina</i>	
FA aislada	Prolapso válvula mitral
Válvula bioprotésica aórtica	Discinesia ventricular
Infarto de miocardio crónico	
<i>Discutible</i>	
Turbulencia de AI	Foramen oval permeable
Aneurisma de septum auricular	Red de Chiari
Excrecencia de Lambl	Aleteo auricular
Calcificación del anillo mitral	
<i>Otros tratamientos</i>	
Endocarditis infecciosa	Mixoma auricular

FA: fibrilación auricular. VI: ventrículo izquierdo. AI: aurícula izquierda.

adyuvante con aspirina (75-100 mg/día).

CONCLUSIONES

Próximas búsquedas en terapéuticas médicas para la prevención del ACV cardioembólico

Se requiere investigación adicional para resolver varios aspectos no resueltos en cuanto a prevención de cardioembolias. El riesgo embólico de lesiones cardíacas como el aneurisma del septum auricular, la excrecencia de Lambl, la red de Chiari, la calcificación anular mitral, el prolapso de válvula mitral, el foramen oval permeable, y la turbulencia en la aurícula izquierda, deberá ser definido con claridad antes de poder establecer la utilidad de la anticoagulación oral o de las drogas antiplaquetarias en dichos casos.

Se necesitan también estudios adicionales combinando dosis bajas de warfarina con dosis bajas de aspirina. Podría ser que la ticlopidina u otras drogas antiplaquetarias sean de utilidad. Hasta que se completen esos estudios adicionales, las recomendaciones actuales para el tratamiento preventivo a largo plazo del ACV cardioembólico son las listadas en la Tabla 2.

SUMMARY

MEDICAL MANAGEMENT OF PERSONS AT RISK FOR CARDIOEMBOLIC STROKE

Several clinical trials of therapies in persons with atrial fibrillation have established the usefulness

of oral anticoagulants or aspirin in prevention of cardioembolic stroke. Most persons with cardiac diseases associated with a high risk for embolism are now chronically treated with oral anticoagulants. Aspirin is an alternative therapy for persons who can not receive anticoagulants and can be an adjunctive therapy for persons who have ischemic symptoms despite anticoagulant treatment. Antiplatelet aggregation drugs may be useful for persons who have low-risk cardiac diseases. The optimal acute management of persons with cardioembolic stroke has not been established. Heparin is frequently used to lessen the risk of recurrent embolism but there are insufficient data to draw firm conclusions about its efficacy. Further research to optimize management of persons at risk for cardioembolic stroke is needed.

Key words Stroke treatment - Cardioembolic stroke

BIBLIOGRAFIA

1. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE III and the TOAST investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
2. Marsh EE III, Adams HP Jr, Biller J, Wasek P, Banwart K y col. Use of antithrombotic drugs in the treatment of acute ischemic stroke. A survey of neurologists in practice in the United States. *Neurology* 1989; 39: 1631-1634.
3. Anderson DC. How Twin Cities neurologists treat ischemic stroke. Policies and trends. *Arch Neurol* 1993; 50: 1098-1103.
4. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation and embolic stroke. A randomized trial. *Stroke* 1983; 14: 668-676.
5. Gordon DL, Bendixen BH, Adams HP Jr, Clarke W, Kappelle LJ, Wolson RF and TOAST investigators. Interphysician agreement in the diagnosis of subtypes of acute ischemic stroke. Implications for clinical trials. *Neurology* 1993; 43: 1021-1027.
6. Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gómez CR, Grotta J y col. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health care professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901-1914.
7. Stafford PJ, Strachan CJL, Vincent R, Chamberlain DA. Multiple microemboli after disintegration of clot during thrombolysis for acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 299: 1310-1312.
8. Zahger D, Weiss AT, Anner H, Waksman R. Systemic embolization following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Chest* 1990; 97: 754-756.
9. Hirsh J, Dalen VE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants. Mechanisms of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992; 102: 312S-326S.
10. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428-432.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke prevention in atrial fibrillation study. Final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
12. Turpie AGG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F y col. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993; 329: 524-529.
13. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK Study. *Lancet* 1989; 1: 175-179.
14. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
15. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
16. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE y col. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
17. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study*. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
18. Atrial Fibrillation Investigators: Atrial Fibrillation, Aspirin, Anticoagulation Study; Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study; Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study; Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study; Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Study. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
19. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
20. Laupacis A, Albers G, Dunn MI, Feinberg WM. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1992; 102: 426S-433S.
21. Stults BM, Dere WH, Caine TH. Long-term anticoagulation. Indications and management. *West J Med* 1989; 151: 414-429.
22. Poller L. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1991; 325: 129-130.
23. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2. Oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469-1480.
24. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Salzman EW. Aspirin and other platelet active drugs. The relationship between dose effectiveness and side effects. *Chest* 1992; 102: 327S-336S.