

Ataque isquémico transitorio II. Predice el ictus y protege el cerebro

Fernández Concepción O¹

RESUMEN

La importancia clínica de los ataques isquémicos transitorios (AIT) radica en que en muchos pacientes constituye la primera manifestación de una enfermedad cerebrovascular. Por eso, la identificación, evaluación etiológica y el tratamiento adecuado de estos pacientes puede prevenir la ocurrencia de un ictus y sus consecuencias humanas y sociales. Según estudios, entre 10 y 17% de los pacientes que sufren un AIT tendrán un infarto cerebral dentro de los siguientes 90 días (tres meses), en tanto entre 8 y 12% lo sufrirán dentro de los próximos 30 días (un mes). Estos estudios sobre riesgo temprano demuestran que la ventana de tiempo para prevenir un ictus en individuos que sufrieron un AIT es muy corta, y constituyen un elemento que apoya el concepto de una actuación rápida en la definición de su etiología y la imposición del tratamiento más adecuado según las recomendaciones actuales. Por otro lado, existen reportes en la literatura relativos a estudios con modelos animales que han demostrado que periodos breves de isquemia cerebral global o focal pueden tener un efecto protector contra futuros episodios de isquemia cerebral permanente; esta protección es un fenómeno transitorio y depende del número de AIT; los mecanismos que explican esta tolerancia a la isquemia parecen estar relacionados con cambios en la fisiología y la bioquímica neuronal.

Palabras clave: ataques isquémicos transitorios, cerebrovascular, infarto cerebral, ictus, isquemia cerebral.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 142-146

Transient ischemic attack II. It predicts the ictus and protects the brain

ABSTRACT

The clinical importance of the transient ischemic attacks (TIA) lies in the fact that it is the first manifestation of a cerebrovascular disease in quite a few patients. That is why the identification, etiological evaluation and adequate treatment can prevent an ictus occurrence and its human and social consequences. According to some studies, between 10 and 17% of the patients who suffer a TIA will have a cerebral infarction within the next 90 days (three months); meanwhile between 8 and 12% of other patients will have it in the next 30 days (one month). These studies on early risk clearly prove that the time window to prevent an ictus is very short for individuals who suffered a TIA and it represents an element which supports the concept for a fast action in its etiology definition and the adoption of the most suitable treatment as the current outlines recommend for it. On the other side, there are literature reports referring to studies with animal models which have shown that for short periods of global or focal cerebral ischemia they can have a protective effect against permanent cerebral ischemia future episodes; this protection is a transient phenomenon and depends on the number of the TIA; the mechanisms that explain this tolerance to the ischemia seem to be related with changes in physiology and neuronal biochemistry.

Key words: Transient ischemic attacks, cerebrovascular, cerebral infarction.

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 142-146

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de la importancia y significación clínica de los ataques isquémicos transitorios (AIT) ha sido uno de los más importantes avances en las enfermedades cerebrovasculares durante el pasado siglo.¹ La definición actual se refiere a "trastornos episódicos y focales de la circulación

cerebral o retiniana, de comienzo brusco, que da lugar a trastornos neurológicos subjetivos (síntomas) y objetivos (signos), de breve duración (generalmente unos minutos), con recuperación completa de la función neurológica en el curso de una hora, y sin evidencia de infarto en las pruebas de neuroimagen".²

La importancia clínica de los AIT radica en que en muchos pacientes constituye la primera manifestación de una enfermedad cerebrovascular; al compararlo con la enfermedad coronaria podemos hacerlo similar a la "angina de pecho", pudiendo considerarse como el "angor" cerebral.¹ Por ello, la identificación, evaluación etiológica y el tratamiento adecuado de estos pacientes puede prevenir la ocurrencia de un ictus y sus consecuencias humanas y sociales; esto es porque el AIT representa un alto

1. Especialista de 2do. Grado en Neurología. Profesor de Neurología. Investigador auxiliar.

Correspondencia:

Dr. Otman Fernández Concepción
Instituto de Neurología y Neurocirugía.
Calle 29 No. 139, esquina a D. Vedado. Municipio Plaza.
Ciudad Habana, Cuba, CP 10600.

riesgo para la ocurrencia ulterior de un infarto cerebral catastrófico.³

Sin embargo, el conocimiento sobre la magnitud exacta de ese riesgo, los momentos evolutivos de mayor riesgo y los factores que lo aumentan se han venido identificando recientemente con mayor claridad.

Otro aspecto de reciente interés es que los individuos que sufren un AIT tienen ictus menos graves, lo cual se ha demostrado en estudios de experimentación animal y estudios clínicos, teniendo en cuenta variables clínicas y de neuroimagen. Poco se sabe de la significación clínica de ello, porque la "tolerancia a la isquemia" es todavía un concepto nuevo.

Con este trabajo pretendemos revisar los estudios sobre factores pronósticos después de un AIT.

En una primera parte revisaremos los estudios relacionados con el AIT como predictor del ictus, en la segunda los que han estudiado su posible efecto neuroprotector.

DESARROLLO

El AIT como predictor del infarto cerebral

La probabilidad de ocurrencia de un infarto cerebral establecido después de un AIT es alta. Hemos identificado los estudios realizados después del año 2000 y los resumimos en la tabla 1.⁴⁻¹³ Debe tenerse en cuenta que estos estudios se realizaron con la definición temporal AIT hasta el momento vigente.

Tabla 1
Resumen de los resultados de estudios recientes sobre riesgo temprano de infarto cerebral después de la ocurrencia de un ATI

Autor, revista, año (Referencia)	Población	Riesgo de ictus
Johnston et al. JAMA, 2000 ⁽⁴⁾	California, EUA (serie hospitalaria)	10.5% en próximos 90 días 5% en primeros dos días
Panagos y cols. Acad Emerg Med, 2003 ⁽⁵⁾	Cincinnati y Kentucky (serie hospitalaria)	13% en próximos 90 días 9% en próximos 30 días
Lovett et al. Stroke, 2003 ⁽⁶⁾	Oxfordshire Community Stroke Project (estudio poblacional) Oxford, Reino Unido	12% en próximos 30 días de un primer ATI
Coull, et al. BMJ, 2004 ⁽⁷⁾	Oxford Vascular Study (estudio poblacional) Oxford, Reino Unido	17.3% en próximos 90 días 11.5% en próximos 30 días 8% en próximos 7 días
Kennedy et al. Stroke, 2003 ⁽⁸⁾	NASCET, EUA y Canadá (serie de casos incluidos)	20% en próximos 90 días de un ATI hemisférico debido a estenosis carotídea
Gladstone et al. CMAJ, 2004 ⁽⁹⁾	Ontario, Canadá (serie de hospitales de la ciudad)	5% en primeros 30 días (8% en casos de primer ATI)
Purroy-García et al. Rev Neurol, 2004 ⁽¹⁰⁾	Barcelona, España (serie de 1 hospital)	8% en primer año
Hill et al. Neurology, 2004 ⁽¹¹⁾	Alberta, Canadá (estudio poblacional)	9.5% en próximos 90 días 6.7% en próximos 30 días 14.5% en primer año
Lisabeth et al. Stroke, 2004 ⁽¹²⁾		
Kleindorfer et al Stroke, 2005 ⁽¹³⁾	Kentucky (estudio poblacional)	14.3% en próximos 90 días

Según estos estudios, entre 10 y 17% de los pacientes que sufren un AIT tendrán un infarto cerebral dentro de los siguientes 90 días (tres meses), en tanto entre 8 y 12% lo sufrirán dentro de los próximos 30 días (un mes). Un reporte reciente de Elizabeth y cols. con datos del *BASIC Project* en el sudeste de Texas¹² han mostrado cifras bastante inferiores a lo reportado por la mayoría de los autores con un riesgo de 4% a los 90 días y de 3.1% a los 30 días.

El riesgo de ictus a los 12 meses se ha calculado en 8%, según Purroy-García y cols.¹⁰ y en 7.2% según datos del *BASIC Project*.¹² Adicionalmente, datos del *Oxford Vascular Study*, según reporte de Coull y cols.⁷ señalan 8% de riesgo dentro de los primeros siete días después de un AIT, mientras Johnston y cols. en una serie hospitalaria de California,⁴ reportan un riesgo de 5% en los primeros dos días. En tanto, en el *BASIC Project*¹² se encontró 2% a los siete días y 1.6% en los primeros dos días. Gladstone y cols. en un estudio reciente realizado en Ontario⁹ reportan que de 8% de los ictus ocurridos en el primer mes tras un AIT, 50% ocurrió en los primeros dos días.

Por otra parte, Kleidorfer y cols. evaluaron la incidencia y pronóstico a corto plazo después de un AIT en un estudio poblacional en Kentucky, EU; reportando que el riesgo de ictus a los 90 días fue de 14.6% mientras el riesgo de muerte por cualquier causa fue de 25.2%.¹³ Recientemente, en un análisis retrospectivo, Rothwell y cols. reportan que entre 2,416 pacientes con infarto cerebral, procedentes de varios estudios poblacionales, 23% tenía historia de AIT. Entre éstos, 17% lo presentó el mismo día del ictus, 9% el día previo y 43% en la semana previa al ictus.¹⁴

Estos estudios sobre riesgo temprano demuestran que la ventana de tiempo para prevenir un ictus en individuos que sufrieron un AIT es muy corta, y constituyen un elemento que apoya el concepto de una actuación rápida en la definición de su etiología y la imposición del tratamiento más adecuado según las recomendaciones actuales.

Con relación al pronóstico a largo plazo, los estudios son más escasos. Clark y cols.,¹⁵ quienes evaluaron el riesgo a largo plazo (10 años), encontrando un riesgo de ictus de 18.8%, de infarto del miocardio de 27.8%, y de cualquier evento vascular de 42.8%. Otro estudio reciente y trascendente fue el publicado por van Wijk y cols. en *The Lancet*, en el cual evaluaron durante 10 años una cohorte de 2,473 pacientes con AIT e ictus menor (Rankin de 3 o menos) del *Dutch TIA trial* obtenidos de 24 hospitales holandeses. El riesgo de muerte a los 10 años fue de 42.7% y el riesgo de sufrir un evento vascular de 44.1%.¹⁶ Estos autores encontraron que después de caer en los primeros tres años, el riesgo anual de

eventos vasculares se incrementa con el tiempo. Estos estudios demuestran que la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con isquemia cerebral es todavía importante.

Además del riesgo general, nos interesa conocer qué características o condiciones de los pacientes aumentan la probabilidad de ocurrencia de un ictus en estos periodos de tiempo. El estudio de Johnston y cols., con una cohorte de 1,707 pacientes de hospitales del norte de California,⁴ encontró cinco factores asociados a la ocurrencia del ictus:

1. Edad mayor de 60 años.
2. Presencia de diabetes mellitus.
3. Duración de los síntomas mayor de 10 minutos.
4. Manifestaciones motoras.
5. Manifestaciones del lenguaje.

Por otra parte, Kennedy, a partir de datos del NASCET,⁸ muestra que el riesgo es más alto en pacientes con AIT con síntomas de afectación cortical y con estenosis carotídea ipsilateral; sin embargo, el grado de estenosis no tuvo influencia sobre el pronóstico. Estos datos fueron corroborados en un reporte más reciente del mismo grupo de trabajo.¹⁷ Además, Purroy-García y cols., en una serie de 104 pacientes del hospital Vall d'Hebron¹⁰ de Barcelona, reporta como elementos asociados a la ocurrencia de ictus al año, la edad mayor de 73 años y la etiología aterotrombótica del evento.

Rothwell y cols. proponen una puntuación simple para identificar los individuos con alto riesgo temprano de ictus después de un AIT; los aspectos a evaluar se obtuvieron para el riesgo a los siete días en una población del Oxfordshire Community Project (OSCP) y fueron validados en la población de un estudio similar del Oxford Vascular Study (OXVASC).¹⁸ Los aspectos a evaluar, llamados por los autores ABCD, fueron:

1. Edad = 60 años: un punto.
2. Tensión arterial (> 140 mm Hg y/o = 90 mm Hg): un punto.
3. Factores clínicos:
 - a) Debilidad unilateral: dos puntos.
 - b) Trastorno del lenguaje: un punto.
 - c) Otro: 0 punto.
4. Duración de los síntomas:
 - a) = 60 minutos: dos puntos.
 - b) Entre 10 y 59 minutos: un punto.
 - c) < 10 minutos: 0 puntos.

Según los datos de la validación, una puntuación de 5 o más predijo 95% de los ictus ocurridos en los primeros siete días después del AIT, concluyendo que el riesgo temprano de ictus es altamente predecible.

En relación con el riesgo a largo plazo, los factores predictores, tanto para muerte como para evento vascular, identificados en el estudio de Wijk y cols., fueron: Edad mayor de 65 años, presencia de diabetes mellitus, claudicación intermitente de miembros inferiores, cirugía vascular previa y presencia de onda Q patológica en un ECG basal.

AIT como neuroprotector

Existen reportes en la literatura relativos a estudios con modelos animales que han demostrado que periodos breves de isquemia cerebral global o focal pueden tener un efecto protector contra futuros episodios de isquemia cerebral permanente.¹⁹ Este fenómeno de "tolerancia a la isquemia" fue demostrado inicialmente en el corazón y más tarde en el cerebro de animales utilizados en diferentes modelos de isquemia. En ratas previamente sometidas a 30 minutos de oclusión ipsilateral de la arteria cerebral media se ha demostrado una significativa disminución del tamaño de infartos en dicho territorio.²⁰

Un primer estudio realizado por Weih y cols., publicado en 1999, ha sugerido que un proceso similar puede ocurrir en el cerebro humano;²¹ a pesar de sus limitaciones (fue un estudio caso-control, retrospectivo, incluyó un pequeño número de pacientes, no tuvo en consideración el tiempo transcurrido entre el AIT y el IC, ni la duración del evento) llamó la atención sobre el fenómeno. En el año 2000 Montecayo y cols. publican un estudio trascendente dentro de este aspecto.²² En 2,490 pacientes con un primer IC del territorio anterior identificaron 293 pacientes con AIT previos de menos de 60 minutos, y evaluaron la evolución clínica favorable comparando dos grupos de acuerdo con ocurrencia previa o no de AIT. Después de no encontrar diferencias en cuanto a la prevalencia de factores de riesgo, topografía del IC o su etiología, demostraron que los pacientes con AIT previos tuvieron una evolución significativamente más favorable (67 vs. 58%). Después de ajustar las variables de confusión, los pacientes con antecedentes de AIT entre 10 y 20 minutos se asociaron con una evolución más favorable. Estos autores encontraron además que tener dos o tres AIT pronosticaba mejor evolución que tener sólo uno o más de tres, además un intervalo de tiempo menor de una semana se asoció con mejor evolución; finalmente, el beneficio fue más notable en pacientes con IC cortical.

Wegener y cols. realizaron un estudio con 66 pacientes con infarto cerebral territorial a los cuales se realizó IRM-difusión dentro de las primeras 12 horas después del debut;²³ la muestra se dividió en dos grupos en dependencia de si tenían o no AIT previo. Evidenciaron que el tamaño y la gravedad del déficit de perfusión, el tamaño de la lesión ini-

cial en la difusión y el volumen final del infarto, eran significativamente menores en los que habían experimentado previamente AIT, lo cual se correlacionó también con menores déficit clínicos. Los autores concluyen que el antecedente de AIT puede tener un efecto beneficioso debido a que produce una protección endógena del cerebro.

Estos resultados apoyan la hipótesis de que un fenómeno preconditionante a la isquemia, similar a lo observado en modelos experimentales de laboratorio, ocurre en pacientes con IC precedidos de AIT. Alkayed y cols., mediante la producción de AIT experimentales en ratas, demostraron que induce una tolerancia a la isquemia por un mecanismo ligado temporalmente a una sobrerregulación de la enzima P450 2C11, una epoxigenasa del ácido araquidónico que produce ácido epoxyeicosatriénico, potente vasodilatador que aumenta la perfusión tisular y reduce el daño isquémico.²⁴

Experimentalmente, la tolerancia a la isquemia es un fenómeno transitorio que toma al menos 24 horas para su desarrollo. Este efecto dura aproximadamente una semana y desaparece alrededor del día 14.²⁰ El estudio de Montecayo mostró una proporción particularmente alta de evolución favorable en los pacientes con un intervalo de una semana o menos entre el AIT y el ictus,²² lo cual apoya que la tolerancia a la isquemia es un fenómeno transitorio.

En un reporte reciente, Koerner y Meinck estudiaron 10 pacientes con AIT (de menos de 60 minutos) con estimulación magnética transcraneal.²³ Al comparar determinados parámetros entre el hemisferio afectado por la isquemia y el sano, encontraron una disminución significativa en la inhibición transcortical y una tendencia hacia un incremento de la facilitación intracortical. Los autores interpretan que después de un AIT puede ocurrir una desinhibición de la corteza motora a pesar de no existir cambios morfológicos en el tejido cerebral; estos cambios funcionales pudieran ser parte de los mecanismos neurometabólicos de protección cerebral después de una isquemia focal.

En un estudio realizado por Lazar y cols., se administraron dosis de sedación de midazolam a tres pacientes con AIT sin lesiones en la IRM-difusión, provocando en todos los casos el regreso a los síntomas clínicos previos, sin manifestaciones clínicas del hemisferio contralateral. Los autores sugieren que el AIT produce una disfunción neuronal que va más allá del periodo sintomático.²⁵ Si unimos estos resultados a los descritos antes de Koerner y Meinck,²⁶ podemos sugerir que la tendencia a la hiperexcitabilidad neuronal con inhibición transcortical y aumento de la facilitación transcortical, puede ser bloqueada por los agonistas gabaérgicos como las benzodiazepinas y que éste

debe ser un mecanismo asociado a la transmisión gabaérgica.

CONCLUSIONES

1. La ventana de tiempo para prevenir un ictus en individuos que sufrieron un AIT es corta, mientras la prevención secundaria a largo plazo en pacientes con isquemia cerebral es todavía importante para reducir el riesgo de evento vascular y muerte. Existe un grupo de factores que predicen la posibilidad de ocurrencia de un ictus después de un AIT.
2. El AIT puede proteger al cerebro de futuros infartos cerebrales; esta protección es un fenómeno transitorio y depende del número de AIT; los mecanismos que explican esta tolerancia a la isquemia parecen estar relacionados con cambios en la fisiología y la bioquímica neuronal.

REFERENCIAS

1. Martí-Vilalta JL, Martí-Fàbregas J, Gil-Peralta A. Ataques isquémicos transitorios. En: Martí-Vilalta JL. *Enfermedades vasculares cerebrales*. Barcelona: Prous Science; 2004, p. 249-60.
2. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, et al. Transient ischemic attack. Proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713-6.
3. Fisher CM. Transient ischemic attacks. *N Engl J Med* 2002; 347: 1642-3.
4. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-6.
5. Panagos PD, Pancioli AM, Khoury J, Alwell K, Miller R, Kissela B, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis and evaluation of transient ischemic attack (TIA). *Acad Emerg Med* 2003; 10: 432-3.
6. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: 138-42.
7. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, on behalf of the Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328: 326-30.
8. Kennedy J, Hill MD, Eliasziw M, Buchan AM, Barnett HJ. Short-term prognosis following acute cerebral ischaemia. *Stroke* 2002; 33: 382-4.
9. Gladstone DJ, Kapral MK, Andreas Laupacis JF, Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ* 2004; 170(7): 1099-104.
10. Purroy-García F, Montaner J, Delgado P, Ribó M, Arenillas-Lara JF, Quintana M, Álvarez-Sabín J. Factores clínicos predictores de la aparición de episodios vasculares tras un ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol* 2004; 38(5): 416-21.
11. Hill MD, Yiannakoulias N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population-based study. *Neurology* 2004; 2(11): 2015-20.
12. Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JM, Brown DL, Smith MA, Garcia NM, et al. Stroke Risk after Transient Ischemic Attack in a Population-Based Setting. *Stroke* 2004; 35(8): 1842-6.
13. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke* 2005; 36(4): 720-3.
14. Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005; 64(5): 817-20.
15. Clark TG, Murphy MFG, Rothwell PM. Long term risks of stroke, myocardial infarction, and vascular death in "low risk" patients with a non-recent transient ischaemic attack. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 577-80.
16. Van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al; LiLAC study group. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005; 365(9477): 2098-104.
17. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004; 170(7): 1105-9.
18. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005; 366(9479): 29-36.
19. Glazier S, O'Rourke D, Graham D, Welsh F. Induction of ischemic tolerance following brief focal ischemia in rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 545-53.
20. Chen J, Graham S, Zhu R, Simon R. Stress proteins and tolerance to focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 566-77.
21. Weih M, Kallenberg K, Bergk. Attenuated stroke severity after prodromal TIA. A role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke* 1999; 30: 1851-4.
22. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000; 54: 2089-94.
23. Wegener S, Gottschalk B, Jovanovic V, Knab R, Fiebach JB, Schellinger PD. MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network stroke. Transient ischemic attacks before ischemic stroke: preconditioning the human brain? A multicenter magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2004; 35(3): 616-21.
24. Alkayed NJ, Goyagi T, Joh HD, Klaus J, Harder DR, Traystman RJ, et al. Neuroprotection and P450 2C11 upregulation after experimental transient ischemic attack. *Stroke* 2002; 33(6): 1677-84.
25. Lazar RM, Fitzsimmons BF, Marshall RS, Mohr JP, Berman MF. Midazolam Challenge Reinduces Neurological Deficits After Transient Ischaemic Attack. *Stroke* 2003; 34: 794-6.
26. Koerner C, Meinck HM. Long-lasting motor cortex disinhibition after short transient ischemic attacks (TIAs) in humans. *Neurosci Lett* 2004; 361(1-3): 21-4.

