

**«Cuanto mejor sea la identificación del mecanismo del ictus, más apropiada será la elección de la estrategia terapéutica»**

(G. Saposnik)

tivos han sido útiles para entender el origen de los errores de diseño, como la extensión de la ventana terapéutica, la dosis y la vía de administración, la selección de los individuos y la valoración de la evolución de los pacientes y el tiempo de estudio. Incluso asumiendo que durante la última década los avances terapéuticos han sido notables, es necesario seguir investigando con el objetivo de reducir todavía más la morbimortalidad asociada al ictus.▲

---

## Factores de riesgo emergentes

O. del Brutto, de Guayaquil (Ecuador), dedicó su ponencia a presentar los nuevos factores de riesgo de ictus, haciendo especial hincapié en el papel de la inflamación en el mecanismo patogénico y las estrategias disponibles para modificarla.

Algunas enfermedades infecciosas que afectan al sistema nervioso, como la sífilis y la cisticercosis, se han asociado tradicionalmente con el desencadenamiento del ictus. En estos casos, se ha reconocido que el mecanismo fisiopatológico que subyacía a la presentación del ictus era la oclusión inflamatoria de los pequeños vasos intracraneales. Sin embargo, la vasculitis infecciosa no es un proceso frecuente y apenas causa el 10% de los ictus graves.

En cambio, la aterosclerosis, el mecanismo patogénico más frecuentemente asociado al ictus, se ha relacionado con un depósito de lípidos en las paredes de las arterias intra o extracraneales, independientemente de su calibre. Sin embargo, el incremento de la colesterolemia no es el único responsable del desarrollo de la aterosclerosis, ya que se ha identificado otros factores implicados en la formación, la progresión e, incluso, la rotura de la placa ateromatosa. Existen numerosos indicios clínicos y experimentales de un origen inflamatorio en la aterosclerosis. Datos recientes respaldan la hipótesis de que

la disfunción endotelial constituye el primer paso en la formación de la placa aterosclerótica y puede ser causada por elevación y alteración de la LDL (*Low Density Lipoprotein*), la liberación de radicales libres debido al tabaquismo o la hipertensión, la elevación de la homocisteína plasmática o por microorganismos infecciosos. La combinación de estos factores desencadena un incremento de la síntesis y la liberación de citocinas inflamatorias, que, en último término, son las responsables de la evolución de la aterosclerosis.

La disfunción endotelial favorece la migración de leucocitos hacia la pared vascular al quedar aumentada la permeabilidad del endotelio. Posteriormente, se forma una línea lipídica constituida por macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas. La liberación de sustancias inflamatorias desde estas células induce un aumento de la agregación y



O. del Brutto

---

**«La disfunción endotelial constituye el primer paso en la formación de la placa aterosclerótica»**

(O. del Brutto)

adhesión plaquetaria en la placa, que comienza a crecer como consecuencia de la reacción inflamatoria originada por la lesión vascular. Si la inflamación persiste, la activación de los macrófagos produce un adelgazamiento de la cápsula fibrosa que favorece la rotura de la placa y la oclusión de la luz vascular. A ello le sigue la trombosis arterial, origen de la cardiopatía coronaria o del ictus.

La relación entre las reacciones inflamatorias y la aterosclerosis viene asimismo respaldada por el hecho de que los pacientes que presentan un aumento plasmático de PCR (proteína C reactiva) también presentan mayor riesgo de cardiopatía coronaria y de ictus isquémico (Rost y cols. Estudio de Framingham). Algunos estudios sugieren que deberían valorarse otros marcadores de inflamación, como leucocitos, fibrinógeno, haptoglobina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, orosomucoide, factor alfa de necrosis tumoral, dímero D o interleucina-6, que aunque no han sido estudiados con tanta profundidad como la PCR, podrían resultar útiles para evaluar el riesgo relativo de ictus.

Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con ictus isquémico ha padecido recientemente una infección sistémica (tabla 3). El hecho de que las infecciones afecten principalmente la cavidad oral y al tracto respiratorio indica que para considerar la importancia de una infección reciente no necesariamente ha de estar implicado el sistema nervioso como lugar primario de la infección.

Entre los microorganismos implicados en la patogenia y progresión de la aterosclerosis, se ha identificado a *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus. Los estudios que han intentado encontrar cierta asociación entre la reacción serológica en respuesta a la *Chlamydia pneumoniae* y el riesgo relativo de padecer ictus han mostrado cierta controversia. En cambio, el análisis del ADN y los estudios histológicos son más convincentes, porque se ha detectado *Chlamydia pneumoniae* dentro de algunas placas ateromatosas, un hecho que ha permitido establecer una relación causal entre el microorganismo y la aterosclerosis.

En realidad, muchos de los fármacos utilizados, como el ácido acetilsalicílico, las estatinas o los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I, actúan, al menos en parte, por un mecanismo antiinflamatorio. Otros fármacos, entre los que pueden incluirse los de efecto antibiótico, las vitaminas y los antagonistas de citocinas y del receptor de interleucina-1, podrían constituir otras opciones terapéuticas hasta ahora poco consideradas.

Centrándose en las estatinas, el ponente recordó que son agentes hipolipemiantes que reducen el riesgo de cardiopatía coronaria y de ictus isquémico. También destacó otros efectos no relacionados con los niveles lipídicos, como la mejora de la relajación vascular mediada por óxido nítrico, las propiedades antioxidantes y la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso vascular. Todo ello justifica que la *Food and Drug Administration* (FDA) haya recomendado la prescripción de estatinas para la prevención del ictus en pacientes con cardiopatía coronaria.

Asimismo, dos estudios clínicos a gran escala, el HOPE y el PROGRESS, han mostrado que los IECA reducen el riesgo absoluto de cardiopatía coronaria y de ictus, además de reducir la presión arterial. Este efecto se ha demostrado fundamentalmente con los

**Tabla 3. Infecciones recientes y riesgo de ictus**

- Hasta una 25% de los pacientes con ictus isquémico muestra evidencias de infección sistémica reciente
- Las infecciones son más frecuentes en los pacientes con ictus y enfermedad aterosclerótica de grandes vasos
- Las infecciones afectan principalmente la cavidad oral y el tracto respiratorio

agentes antihipertensivos que se unen al receptor AT<sub>1</sub> de la angiotensina, puesto que, al margen de disminuir la presión arterial, son capaces de interferir en los procesos inflamatorios.

Por último, el Dr. del Brutto destacó la trascendencia de algunos ensayos que han valorado la utilidad de los antibióticos para reducir el riesgo de ictus teniendo en cuenta los hallazgos que relacionaban la *Chlamydia pneumoniae* con las placas ateromatosas. Con acitromicina y roximicina, ambos activos contra el microorganismo, los resultados no han llegado a una conclusión favorable. Sin embargo, recientemente, con doxiciclina se ha detectado una reducción del riesgo de ictus en algunos individuos. Este agente no sólo muestra una actividad antibacteriana, sino también una acción inhibidora sobre algunas metaloproteasas de matriz celular, es decir, enzimas proteolíticas responsables de la rotura de la placa ateromatosa.

En resumen, el conocimiento del papel que desempeña la inflamación en la patogénesis de la aterosclerosis ha abierto nuevas vías desde el punto de vista preventivo y terapéutico para reducir el riesgo de ictus en un elevado número de individuos.▲

---

## Anticoagulantes y antiplaquetarios

O. Benavente, Profesor Asociado del Centro de Ciencias de la Salud «San Antonio», de la Universidad de Texas, centró su presentación en la conveniencia de utilizar los tratamientos antiplaquetarios en las estrategias de prevención del ictus isquémico.

Los resultados de diversos estudios clínicos desarrollados durante los últimos 15 años han puesto de manifiesto que la utilización de agentes antitrombóticos reduce el riesgo relativo de un nuevo ictus en un 25% en pacientes que ya han sufrido un episodio cerebrovascular, como un ictus isquémico o un ataque isquémico transitorio (AIT). En los pacientes con antecedentes de ictus cardioembólico por fibrilación auricular, warfarina produce una reducción del riesgo que supera el 60%. A pesar del beneficio que ofrecen los fármacos antitrombóticos, suelen ser poco empleados en la práctica clínica diaria.

Gracias, asimismo, a la realización de numerosos ensayos clínicos aleatorizados durante la última década, ha sido posible aprender algunas lecciones. En primer lugar, el Prof. Benavente remarcó que para diseñar un estudio clínico de prevención es necesario conocer el subtipo de ictus, puesto que se trata de un síndrome de etiología múltiple. En este caso sirve de ejemplo el hecho de que la utilidad de warfarina sea superior a la del ácido acetilsalicílico en pacientes con ictus y fibrilación auricular, pero, en cambio, ambos abordajes sean igualmente efectivos en pacientes con ritmo sinusal (tabla 4). De estos datos se desprende que la identificación del subtipo de ictus es decisiva para elegir de manera adecuada el tratamiento.

La warfarina es más efectiva que el ácido acetilsalicílico tanto en la prevención primaria (AFASAK I, SPAF II, AFASAK II, SPAF III) como en la secundaria (EAFT, SPAF III) de pacientes que han sufrido un ictus isquémico por fibrilación auricular. Cuando se traducen los resultados de reducción del riesgo relativo de ictus a reducción absoluta, se observa que la utilización de warfarina es más beneficiosa en la prevención secundaria



O. Benavente