

Dipiramidol intravenoso en infarto cerebral agudo ¿es eficaz?

Rebeca Millán-Guerrero,* Mario Isais-Cárdenas*

Recepción versión modificada: 04 de marzo de 1998 aceptación: 10 de junio de 1998

Resumen

Objetivo. Evaluar la eficacia de dipiridamol intravenoso en la evolución de pacientes afectados de infarto cerebral.

Método. Se realizó un ensayo clínico doble ciego en 60 pacientes con infarto cerebral de 24 horas de evolución, en el Hospital General 1 IMSS de la ciudad de Colima. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de los dos grupos de estudio; a un grupo se le administró dipiridamol 10 mg intravenoso cada ocho horas y al otro, aspirina oral 300 mg, cada 24 horas; los pacientes de ambos grupos recibieron 25 a 50 ml/kg de solución fisiológica en 24 horas. Las condiciones basales fueron registradas en cinco variables (comer, caminar, abrir ojos, motor y respuesta verbal) durante los primero cinco días de evolución.

Resultados: seis pacientes murieron, cuatro correspondientes al grupo de tratamiento con dipiridamol y dos al de aspirina. No hubo diferencia significativa entre los grupos en relación a edad (66 ± 11 años) y sexo. Tampoco la severidad del infarto fue diferente entre los grupos estudiados. Cuando comparamos los valores obtenidos para las variables estudiadas antes y después del tratamiento, el grupo dipiridamol no cambió significativamente ($p < 2$), mientras que el grupo aspirina indujo una mejoría en tres variables (caminar, motor y comer ($p < 0.003$)).

Conclusión: nuestros resultados indican que el dipiridamol no modifica las condiciones basales de pacientes que sufren infarto cerebral después de 24 horas de evolución. Concluimos que los cuidados médicos apropiados y la ausencia de complicaciones, son las condiciones que permiten una evolución satisfactoria en los enfermos afectados de infarto cerebral.

Palabras clave: Dipiridamol, infarto cerebral agudo

Summary

Objective: To evaluate the efficiency of intravenous dipyridamole in the evolution of patients with acute ischemic stroke. *Methods:* A double-blind clinical trial was conducted with 60 patients having a 24-h evolution of acute vascular stroke at the Hospital General No. 1 IMSS in the city of Colima, Mexico. After diagnosis, the patients were randomly assigned to two study groups. 10 mg of dipyridamole were administered intravenously every 8 h to the patients in one group, and 300 mg of aspirin were administered orally every 24 h to patients in the other. The patients in both groups received 25 to 50 ml/kg of saline solution over a 24-h period. Basal conditions were registered using five parameters (food intake, walking, eye opening, motor activity and verbal responsiveness) during the first 5 days of evolution. *Results:* Six patients died, four from the group treated with dipyridamole and two treated with aspirin. There was no significant difference between the groups in reference to age (66 ± 11 years) or sex, nor was there a difference in the severity of stroke between the groups. When the values of the parameters recorded for both groups were compared before and after treatment, the group receiving dipyridamole showed no significant change ($p < 2$), while the group receiving aspirin showed an improvement in three of the parameters (food intake, walking and motor activity ($p < 0.003$)). *Conclusion:* Our results indicate that dipyridamole does not modify basal conditions in patients suffering from acute ischemic stroke, while aspirin mildly favors improvement in these patients. We conclude that appropriate medical care, in the absence of complications, is the underlying condition permitting a satisfactory evolution in patients afflicted with brain vascular disease.

Key words: Dipyridamole, acute ischemic stroke

* Maestra en Ciencias Médicas, Jefa de Unidad de Investigación Epidemiología Clínica, HGZ MF 1 Colima, Col.

** Subdirector Vespertino HGZ UMF 1, Colima, Col.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Rebeca Millán Guerrero. J. Jesús Ponce 538, 28010 Loma de Circulación, Colima, Col.

Introducción

La enfermedad vascular cerebral es un síndrome que se caracteriza por inicio súbito de déficit neurológico que persiste por lo menos 24 horas y es consecuencia de un trastorno de la circulación cerebral.¹ Desde hace algunas décadas viene afectando de manera alarmante a la población mundial,¹⁻⁴ sobre todo al grupo de edad avanzada.

En experimentos realizados en primates no humanos, al ocluir la arteria cerebral media se observa daño irreversible entre las tres y seis primeras horas.⁶ Esta área de daño puede ser salvada con perfusión en un tiempo menor al mencionado, que en la mayoría de las especies se ha determinado y se llama ventana terapéutica o de oportunidad.^{5,6}

Cuando la isquemia tiene un duración de más de una hora, el infarto se inicia en la parte central de la zona de flujo sanguíneo cerebral ausente y crece progresivamente en circunferencia, llegando al máximo a las tres a cuatro horas en roedores, seis a ocho horas en primates no humanos y en el hombre aún no está determinado.⁷⁻⁹ De ahí la importancia de iniciar tratamiento inmediato en estos enfermos antes de rebasar las seis horas de daño cerebral irreversible. Desafortunadamente los enfermos desconocen los síntomas de un infarto cerebral y no acuden de inmediato al hospital; otras ocasiones el médico tratante confunde el diagnóstico y el enfermo llega a los hospitales 12 a 24 horas después de instalado el infarto cerebral.^{5,10} En esta etapa después de las seis horas recomendadas para el empleo de trombolíticos,¹¹⁻¹³ es necesario dar una adecuada atención con cuidados generales, vigilar la presión arterial, la función respiratoria, la ventilación y la función car-

díaca.¹⁴⁻¹⁷ Se han probado diferentes medicamentos en estudios controlados.¹⁸ Desafortunadamente entre los médicos especialistas no existe acuerdo definido en la elección del fármaco adecuado y se continúan empleando medicamentos que no han mostrado eficacia al ser comparados con placebo, como por ejemplo: naloxona,¹⁹ pentoxifilina,²⁰ nimodipina,²¹ esteroides.²¹

No existen estudios controlados sobre el uso de dipiridamol en infarto cerebral agudo y su empleo en la clínica depende del médico tratante; es un derivado pirimidínico sintetizado e introducido en la terapéutica en 1959 como vasodilatador coronario,²² la complejidad de su mecanismo de acción ha generado numerosos estudios de investigación; tiene un vida media de 12 horas, inhibe la fosfodiesterasa y probablemente su efecto está en relación con el metabolismo de la adenosina; previene la formación de trombos y a alta dosis es capaz de inhibir la adhesión plaquetaria; se emplea en enfermedad coronaria.²³ En la profilaxis secundaria del infarto cerebral no demostró eficacia;²⁴ sin embargo, continúa empleándose en la práctica para el tratamiento de la fase aguda en algunos casos, aunque no se tiene la seguridad si este beneficio es real o es la evolución natural de la enfermedad. El propósito de nuestro estudio fue determinar si el dipiridamol intravenoso era eficaz en el infarto cerebral agudo al compararlo contra aspirina oral.

Material y métodos

Ensayo clínico controlado, se estudiaron 60 pacientes con infarto cerebral con menos de 24 horas de evolución.

Cuadro I. Variables estudiadas

Comer ⁵	Caminar ⁵	Apertura ojos ²⁷	Motor ²⁷	Verbal ²⁷
1 Sólo sin ayuda	1 Sólo sin ayuda	4 Espontánea	6 Mueve solo	5 Orientado
2 Sólo con ayuda	2 Sólo con ayuda	3 Verbal	5 Dolor	4 Confuso
3 Con ayuda	3 Necesita ayuda	2 Dolor	4 No localiza	3 Ininteligible
4 No come	4 No camina	1 No abre ojos	3 Descerebrado	2 Guturales
			2 Decorticado	1 No habla
			1 No se mueve	

Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico de infarto cerebral agudo,¹ con menos de 24 horas, que acudieran al servicio de urgencias del Hospital General de Zona 1 de la Cd. de Colima. Se excluyeron pacientes menores de 40 años y enfermedades agregadas que pusieran en riesgo la vida del paciente, como descontrol de tensión arterial insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus descontrolada. Se efectuó examen y se realizó tomografía axial computada de cráneo, electrocardiograma, biometría hemática y química sanguínea. Se realizó aleatorización con método doble ciego quedando dos grupos: el grupo en estudio recibió 10 mg de dipiridamol intravenosos cada ocho horas²³ y el grupo control, 300 mg de aspirina cada 24 horas, por vía oral. Ambos grupos tenían solución fisiológica intravenosa 25 a 50 ml por kilo cada 12 horas. Se tuvo especial cuidado en no emplear sonda de Foley para evitar infecciones urinarias, y se mantenían 12 horas al día sentados fuera de la cama para evitar complicaciones respiratorias y formación de úlcera de decúbito.

Antes de iniciar el tratamiento se registró el estado basal del enfermo mediante dos escalas^{5,27} y se observaron cinco variables. Cuadro I.

Se calificó la escala de deterioro neurológico en el estado basal y durante cinco días continuos. Si las condiciones del paciente lo permitieron, hacia el séptimo día se egresó con tratamiento a base de dieta, rehabilitación y una tableta de 300 mg al día de aspirina, como profilaxis secundaria.

El tamaño de la muestra se determinó con niveles alfa, de 0.05 y beta de 0.90 y con una diferencia esperada de 39%. Los valores de *p* se calcularon de dos colas y un valor < de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Para comparar los dos grupos de tratamiento (dipiridamol y control, con aspirina) se empleó un análisis

de varianza de dos clasificaciones por rango de Friedman.²⁵

El trabajo se realizó de acuerdo a la declaración de Helsinki,²⁶ se obtuvo consentimiento de cada paciente o familiar responsable y fue aprobado por el Comité de Investigación de nuestro hospital.

Resultados

El estudio se inició en octubre de 1994, se estudiaron 60 pacientes, 30 del grupo con dipiridamol y 30 del grupo con aspirina.

Seis pacientes fallecieron, cuatro del grupo dipiridamol y dos del grupo aspirina. Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis final.

En el grupo con dipiridamol se estudiaron 16 hombres y 14 mujeres. En el grupo con aspirina, 15 hombres y 15 mujeres. La edad de los pacientes del grupo con dipiridamol fue de 66 ± 11 años y en el grupo con aspirina fue de 58 ± 13 años. No hubo diferencia significativa en edad y sexo, entre los grupos estudiados. (Cuadro II).

Los factores de riesgo asociados en ambos grupos fueron: hipertensión arterial en 28 casos, tabaquismo en 20, cardiopatía en 18 diabetes mellitus en 13 y antecedentes de infarto cerebral en tres pacientes. No existió diferencia entre los grupos.

La gravedad del infarto y el estado clínico basal fue similar en ambos grupos. Los cuidados generales fueron el primordial interés, y no se presentaron complicaciones.

Al comparar la variable comer (figura 1) podemos observar que no existe diferencia en el estado basal y el final del seguimiento entre ambos grupos, si comparamos la evolución intragrupo control con aspirina de *p* < 0.005. Entre ambos grupos la diferencia fue de *p* < 0.2.

Cuadro II			
		Grupo	
		Dipiridamol	Control
n		30	30
Edad		66.4 ± 11 años	58.25 ± 13 años
Sexo	Femenino	14	15
	Masculino	16	15

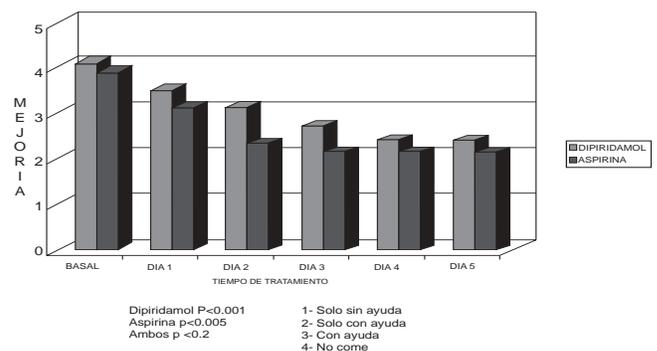


Figura 1. Variable apertura ocular

Al comparar la variable caminar (figura II) podemos observar que no hay diferencia en el estado basal entre ambos grupos al final del seguimiento, el cambio intragrupo en el grupo con dipiridamol fue mínimo con una diferencia no significativa de $p < 0.2$; en el grupo con aspirina se encontró diferencia significativa de $p < 0.0035$; al comparar la evolución entre ambos grupos, se observó una diferencia poco significativa de $p < 0.01$

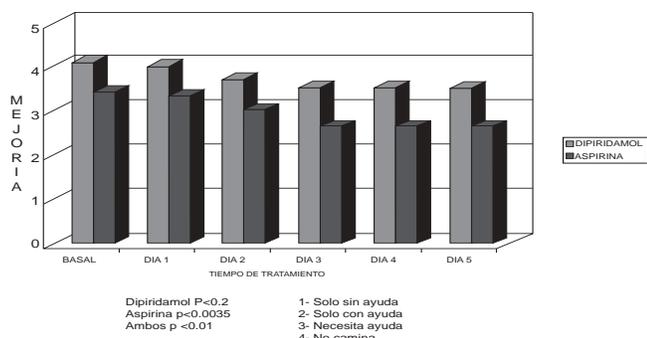


Figura 2. Variable caminar

Al comparar la variable motor (figura III), podemos observar que se encontraron diferencias en el estado basal entre los grupos. Al comparar la evolución intragrupo, con $p < 0.2$ es el grupo con aspirina nuevamente se observa cambios ($p < 0.001$). En la evolución final al de ambos grupos se observa una diferencia de $p < 0.006$.

En relación a la variable verbal (figura IV), al hacer una comparación intragrupo, no se encontraron diferencias significativas ($p < 0.85$).

Finalmente, la variable apertura de ojo (figura V), tampoco mostró diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.36$).

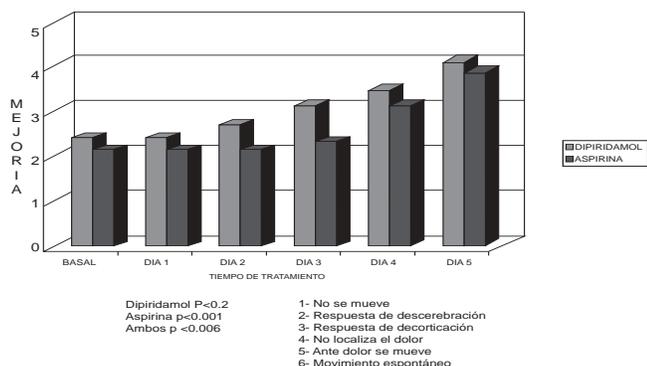


Figura 3. Variable motor

Discusión y comentarios

Los resultados inician que el empleo de diripidamol intravenoso en infarto cerebral agudo modifica en forma mínima las variables comer, apertura ocular y verbal, sin embargo, al compararlos con el grupo con aspirina, los resultados son más significativos para este grupo. La muestra es pequeña y se corre el riesgo de tener el error tipo II y considerar no significativos los resultados; sin embargo de acuerdo a *International Stroke Trial Collaborative Group*,²⁸ para reunir una muestra representativa tendríamos que estudiar 20 mil pacientes, para excluir cualquier error relacionado con la muestra, tamaño que solamente se logra reunir con estudios multicéntricos internacionales.

La mortalidad en nuestro trabajo fue de 10% y se encuentra dentro de lo reportado en la literatura.^{1,17} Pusimos especial interés en los cuidados generales para evitar complicaciones sin importar el fármaco trombolítico empleado, en especial porque no estamos actuando dentro de las primeras seis horas de ventana terapéutica donde podríamos emplear la terapia trombolítica que ha sido aceptada con las precauciones debidas;²⁹ creemos que el dipiridamol, por su mecanismo de acción, tampoco tendría eficacia dentro de esta etapa inicial, debido a que el dipiramidol no es un medicamento trombolítico. Pasadas 24 horas del infarto cerebral, bastaría con aspirina que es el fármaco antiagregante más ampliamente probado,³⁰⁻³² hidratación y vigilancia especial con cuidados generales para evitar complicaciones agregadas como neumonía, deshidratación, descontrol de tensión arterial, de glucemia, etc.

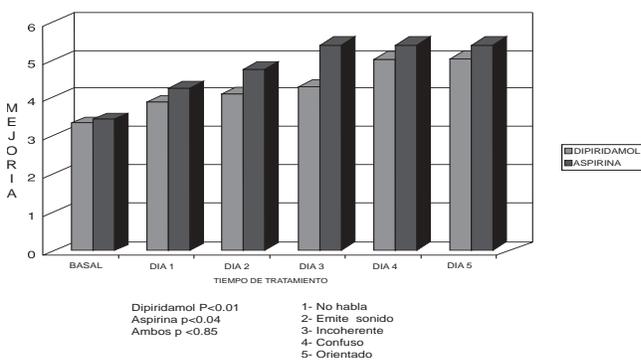


Figura 4. Variable verbal

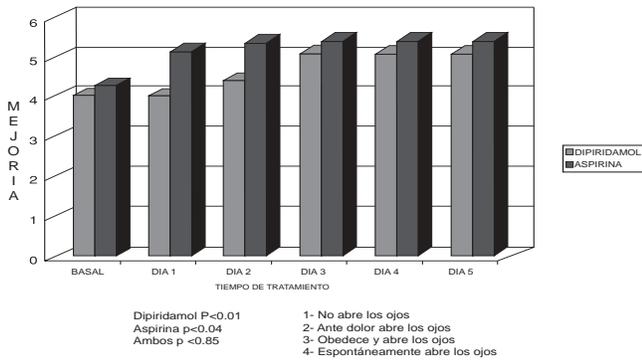


Figura 5. Variable apertura ocular

Es evidente que el proceso de isquemia no es dominado por un factor único, existe una cascada de eventos químicos, todos importantes que no pueden ser aislados uno del otro y ello dificulta la terapia en una sola dirección. Se realizan un número considerable de ensayos clínicos para la fase aguda del infarto cerebral; por el momento solamente ha sido aceptado por la US. *Food and Drug Administration* el activador del plasmonógeno tisular para las primeras tres a seis horas, con una lista larga de recomendaciones y precauciones.³³

Se propondrá terapia multimodal para el infarto agudo basada en los conocimientos de la cascada isquémica; los estudios experimentales combinarán estrategias de reperfusión y de neuroprotección.³⁴

En esta década del cerebro y de restricción de costos, debe hacerse énfasis particular en la reducción de factores de riesgo de infarto cerebral, tan obvios como el tabaquismo y la hipertensión arterial, los neurólogos y neurocirujanos deben alertar a sus compañeros médicos con pláticas de educación médica para reconocer los síntomas tempranos del infarto cerebral, la isquemia cerebral transitoria y la hemorragia cerebral;¹⁰ se deben hacer campañas entre la población que se reconozcan los síntomas de la enfermedad cerebrovascular y acudan de inmediato al servicio de urgencias de los hospitales para poder actuar dentro de las primeras tres a seis horas de ventana terapéutica.

Referencias

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-44.
2. Bandford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow

3. Bruno A. Ischaemic stroke, part 1 and part 2: Early accurate diagnosis. *Geriatrics* 1993;48:26-54.
4. Dobkin B. The economic impact of stroke. *Neurology* 1995;45(suppl 1):S6-S9.
5. Ames A, Nesbett FB. Pathophysiology of ischaemic cell death. Time of onset of irreversible damage; importance of the different components of the ischaemic insult. *Stroke* 1983;14:219-26.
6. Kelson LA, Olmos Lau N. Review of ischaemic cerebrovascular disease; Pathophysiology, clinical symptomatology and their implications for therapy. *Rev Cerebrovasc Dis* 1995;5(3):227-39.
7. Pulsinelli WA. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992;339:533-6.
8. Ginsberg NO, Punsinelli NA. The ischemic penumbra, injury threshold and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994;36(4): 553-4.
9. Zivin JA, Choi DW. Stroke therapy. Although no treatment to limit brain damage is yet available, many tantalizing possibilities are on the horizon. Some are already being evaluated in all-important human trials. *Sci Am* 1991. pp. 36-43.
10. Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. "Brain attack", the rationales for treating stroke as a medical emergency. *Neurosurgery* 1994;34:144-58.
11. Del Zoopo GJ, et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992;32:78.
12. Thoman R, Thibodeux H, Bednor M, Gross CE, Bennet WF. Intravenous aspirin causes a paradoxical attenuation of cerebrovascular thrombolysis. *Stroke* 1995;26:1039-46.
13. Sasaki O, Takeuchi S, Koike T, Koizume T, Tanaka T. Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: intravenous, intracarotid and intra-arterial local approaches. *Neurosurgery* 1995;36:256-63.
14. Fisher MC. Principles of diagnosis and management of occlusive cerebrovascular disease. In: Ropper AH, editor. *Neurological and neurosurgical intensive care*. New York: Raven Press; 1993. pp. 247-63.
15. Wechsler RI, Koreshitz W. Therapy for acute ischemic stroke. In: Ropper AH, editor. *Neurological and neurosurgical intensive care*. New York: Raven Press, 1993. pp. 265-78.
16. Golstein LB. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995;45:865-71.
17. Alexandrov AY, Bladin C, Meslin KM, Norris JW. Do-not-resuscitate orders in acute stroke. *Neurology* 1995; 45:634-40.
18. Barnett HJ. The contribution of multicenter trials to stroke prevention and treatment. *Arch Neurol* 1990;47:491-4.
19. Olonger ChP, Adams HPI, Brott TG, Biller J, Barsan WG, et al. High-dose intravenous naloxone for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:721-25.
20. Scheinberg P. The biological bias for the treatment of acute stroke. *Neurosurgery* 1991;41:1867-73.
21. Sandereock P, Willems H. Stroke treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992;339:537-9.
22. Oates JA, Woss AJ. Drug therapy Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987;316:1247-57.

23. **Navarro JL, Cesar JM.** Dipiridamol. In: Martínez Vela. Trombosis, fármacos antitrombóticos y enfermedad cerebrovascular. Barcelona: J Uriach SA, 1995. pp. 197-205.
24. **Bousser MG, Eschwege E, Hagevenaw M et al.** "AICLA" controlled trials of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of atherothrombotic cerebral ischemic. *Stroke* 1983;14:5-14.
25. Comparación de tres o más medias. Bioestadística Médica. In: Trapp, RG. México: Manual moderno, 1983. pp. 113-163.
26. Declaración de Helsinki. Reglamentos Éticos en Investigación Clínica. Canedo LD. México: Interamericana, 1987. pp. 267-71.
27. **Jennett B, Bond M.** Assessment outcome alters severe brain damage: A practical scale. *Lancet* 1975;1:480-4.
28. The International Stroke Trials (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1569-81.
29. **López-Jimenez F.** Interpretación clínica de la significancia estadística. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 231-8
30. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA. Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333(24):1581-7.
31. **Wardlaw JM, Warlow CP, Cousenll C.** Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-14.
32. **Lyden PD, Grotta JC, Levime SR, Marler JR, Frankel MR, Brott TG.** Intravenous thrombolysis for acute stroke. *Neurology* 1997;49:14-29.
33. **Barnett H, Eleaszlw M, Meldrum H.** Drugs and Surgery in the preventive of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 332:238-48.
34. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke- Summary statement. *Neurology* 1996;47:835-9.