

**ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR
DE ORIGEN ISQUEMICO (I).
Actualización fisiopatológica.**

Septiembre 2005

Autores: Dr. Marco J. Albert Cabrera¹
Dra. Nora Lina Alonso Díaz²
Dr. Manuel Ortega Soto³
Dr. Jose Luis Penas Pinto⁴
Dr. Suiberto Hechavarría⁵
Dr. Alaín Cuadot Álvarez⁶
Dr. Eduardo Prieto González⁷

**Enfermedad Cerebrovascular de origen isquémico (I).
Actualización fisiopatológica.**

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares, constituyen uno de los problemas de salud más importante en todos los países desarrollados. En Cuba representa la tercera causa de muerte, observándose en las últimas tres décadas una mayor incidencia de las mismas, detectándose una tendencia al desplazamiento de la defunción debido a estas causas hacia edades más tempranas de la vida. Por otra parte estas enfermedades tienen asociados altos índices de morbilidad, dejando tras de sí un cúmulo de sufrimientos dados fundamentalmente, por la invalidez que provocan en los pacientes.

Los síndromes isquémicos (accidentes isquémicos transitorios e ictus isquémico) son trastornos clínicos habitualmente súbitos derivados de un aporte insuficiente de sangre al SNC.

La anatomía vascular cerebral está compuesta por una circulación anterior o carotídea conectada con una circulación posterior o vertebrobasilar mediante el polígono de Willis lo que favorece que el flujo sanguíneo cerebral sea adecuado.

El flujo sanguíneo arterial cerebral (FSC) es continuo y tiene un valor aproximado de 55 ml/100gramos de tejido/ minuto (representa el 15 % del gasto cardíaco). Su propósito fundamental es proveer el oxígeno y la glucosa necesarios para un adecuado metabolismo cerebral y con esto conservar los potenciales de membrana, la síntesis y liberación de neurotransmisores y la arquitectura celular.

FISIOPATOLOGIA

Múltiples son las causas que pueden interrumpir el flujo sanguíneo arterial al encéfalo, dando lugar a isquemia cerebral y los síntomas neurológicos consecuentes. Los trombos o émbolos secundarios a aterosclerosis u otros trastornos son una causa frecuente de obstrucción arterial isquémica, la cual puede calificarse de leve, moderada y severa si el FSC se encuentra entre 15 a 20, 10 a 15 y menor de 10 ml/100 gramos de tejido/ minuto respectivamente.

En el tejido cerebral donde ocurre la isquemia se distinguen básicamente dos zonas con límites imprecisos entre ellas. En la porción central se aprecia un núcleo isquémico en donde la isquemia es más intensa, se aprecia una importante privación de oxígeno y glucosa y por tanto de las reservas de ATP. En esta región predominan la glucólisis anaerobia y los eventos encaminados a producir la muerte neuronal. Rodeando a este núcleo se aprecia la llamada penumbra isquémica donde las células pueden permanecer viables aún por varias horas.

Cuando el FSC disminuye entre 30 y 35 ml/100 gramos de tejido/ minuto comienza a producirse salida de hidrogeniones. El FSC entre 20 a 30 se asocia con alteraciones en los potenciales de membrana con traducción isoelectrica en el EEG. Si el flujo continúa disminuyendo a niveles entre 15 a 20 ml/100g/min se aprecia incremento del flujo iónico (K y Ca) extracelular y

despolarización membrana celular. Cifras de perfusión inferiores a las anteriores se asocia con muerte neuronal

Una disminución de la presión tisular de oxígeno en relación con un FSC entre 20 y 30 ml/100 gramos de tejido/ minuto provoca en las neuronas del tejido isquémico una despolarización persistente secundaria a la alteración del transporte de sodio a través de la membrana como consecuencia de los bajos niveles de ATP que condiciona un pobre funcionamiento de la bomba ATPasa de Na/K. Aún así no son apreciables daños en la arquitectura celular o en la estructura y viabilidad de las mitocondrias.

La "parálisis eléctrica" neuronal ocurre cuando en las mitocondrias (dada la disminución de la PCO_2 y en presencia de glucosa) se modifica el patrón metabólico glucolítico aerobio a glucólisis anaerobia, siendo esta última una vía menos eficiente de obtención de ATP a partir de glucosa en la que se genera además ácido láctico que constituye un producto tóxico por la disminución del PH tisular que ocasiona, agravando aún más la disfunción mitocondrial y tisular.

Al mismo tiempo, dado el fallo de la bomba ATPasa de Na/K (por el déficit de ATP), la neurona no puede mantener el balance homeostático entre las concentraciones intracelulares de sodio, potasio y demás iones necesario para estabilizar el potencial eléctrico de la membrana plasmática. El sodio se acumula en el medio extracelular y posteriormente comienza a penetrar (conjuntamente con el agua) al interior de la célula como respuesta al gradiente osmótico e iónico preexistente, produciéndose un **edema citotóxico** que afecta fundamentalmente a las células gliales y endoteliales.

La alteración tisular y de las membranas celulares constituye el estímulo para la liberación excesiva en las terminales presinápticas del neurotransmisor excitador **glutamato**, mediador de la excitotoxicidad (muerte neuronal). Este neurotransmisor actúa estimulando dos grupos de receptores neuronales. Dentro del primer grupo tenemos los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y

amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasol propionato (AMPA). En el segundo grupo tenemos receptores asociados a la proteína G que inducirán cambios en nucleótidos cíclicos y en el metabolismo del fosfoinositol.

El receptor NMDA se encuentra asociado a un canal iónico que es especialmente permeable al calcio y su activación provoca la apertura de dichos canales. La entrada de calcio al interior de la célula constituye el punto de partida para una serie de eventos que culmina con la muerte neuronal. Una parte del calcio es secuestrado hacia el interior de las mitocondrias y el retículo endoplásmico por mediación de la activación del segundo grupo de receptores mencionados. El calcio intracelular origina una disfunción metabólica que provoca la activación de proteasas, lipasas, así como otros mediadores de lesión neuronal (proteincinasa, óxido nítrico sintetasa, endonucleasas). También el calcio inhibe la síntesis de proteínas, estimula la calmodulina y favorece la despolarización de las membranas celulares.

Son causantes además de la lesión neuronal los radicales libres que se obtienen de la degradación de las proteínas del citoesqueleto celular y de los lípidos de membrana. También se señala al peroxinitrito (resultado de la NO-Sintetasa).

En múltiples investigaciones se ha descrito la presencia de mecanismos apoptóticos mediados por la activación de caspasas transcritas a partir de genes de apoptosis. Las caspasas son enzimas que normalmente no se expresan y se estimulan en presencia de isquemia (se cree que su expresión se relaciona con el aumento del calcio intracelular). Se han descrito al menos 14 caspasas diferentes que se han agrupado en dos grupos: las que regulan la activación de otras caspasas (caspasas 1, 2, 4, 5, 8, 9, y 10) y un segundo grupo efector (caspasas 3, 6, 7, 12, y 14).

En el área de necrosis se producen también fenómenos inflamatorios mediados por citoquinas, IL1, Factor de necrosis tumoral y prostaglandinas que actúan

como quimiotácticos de células de respuesta inflamatoria así como hacen que se expresen las moléculas de adhesión a la superficie vascular.

La cascada de eventos hasta el momento explicada representa la expresión bioquímica de lo que se sucede a nivel del tejido isquémico que propicia el daño y la muerte celular. Desde el punto de vista funcional si el flujo no se restaura pronto, la isquemia dura más de 1 h, el tejido cerebral no se recupera, se produce un infarto más o menos extenso (en relación con la zona que irriga la arteria ocluida) y por tanto un daño neurológico permanente, lo que determina a su vez la clínica en la ECV (ictus establecido). Por el contrario, si el flujo se recupera rápidamente y el daño neurológico se revierte, los síntomas tienden a desaparecer en un período de tiempo variable (ATI, defecto neurológico isquémico reversible). Cuando el área necrótica es menor de 15 mm, en relación con el territorio irrigado por las arterias perforantes de 100 a 400 micras de diámetro (sustancia blanca de los hemisferios cerebrales, los núcleos grises subcorticales, el diencefalo o el tronco cerebral), se les denomina infartos lacunares.

Como mencionamos anteriormente la anatomía vascular cerebral está compuesta por una circulación anterior conectada con una circulación posterior. La circulación anterior depende de las arterias carótidas internas cuyas ramas principales son la arteria oftálmica, comunicante posterior, coroidea anterior, cerebral anterior, y cerebral media. En el territorio vertebrobasilar nacen las arterias espinales anterior y posteriores, las arterias cerebelosas posteroinferiores, la arteria basilar.

FORMAS CLÍNICAS

Accidente transitorio de Isquemia (A.T.I.):

Se define como un déficit vascular focal de menos de 24 h de duración (habitualmente escasos minutos), comienzo brusco y máximo desde el principio que no deja secuelas.

ATI carotídeo

- ATI retiniano: aparece como síntoma más frecuente la amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria. La pérdida de visión es indolora, completa o circunscrita a una zona del campo visual (generalmente el superior), dura de segundos a minutos. Son infrecuentes los "centelleos" de la migraña. Se debe frecuentemente a la oclusión de las arterias ciliares posteriores por un émbolo carotídeo; en raras ocasiones el émbolo procede de otras regiones. También se citan otras patologías menos frecuentes como causa oclusiva (vasoespasma, enfermedades hematológicas). El examen del fondo de ojo ayuda a determinar la causa de la amaurosis. Los émbolos de colesterol y los fibrinoplaquetarios proceden habitualmente de placas de ateroma de la carótida interna o del arco aórtico. Los émbolos blancos provienen de las válvulas cardíacas.
- ATI hemisférico: responde generalmente a embolia arterio-arterial. Su síntoma más frecuente es una alteración motora (varía desde la hemiplejía a la hemiparesia predominantemente distal con o sin participación facial) y sensitiva (parestesias, hipoestesia) contralaterales, seguido de una paresia aislada, o de una alteración del lenguaje si el hemisferio dominante es el lesionado. Los síntomas duran menos de 15 min. Puede aparecer hemianopsia homónima.

ATI vertebrobasilar

Tiende a durar menos que el carotídeo. Entre los síntomas más frecuentes están la ataxia, vértigo, disartria, diplopía, alteraciones motoras y/o sensitivas bilaterales o alternantes, hemianopsia homónima o ceguera bilateral. Son excepcionales las náuseas, el síncope, amnesia, confusión, convulsiones o incontinencia de esfínteres.

Ictus :

Síndromes carotídeos

- Arteria retiniana: la *neuropatía óptica isquémica* anterior se caracteriza por un defecto visual indoloro, total desde su inicio, frecuentemente irreversible, que afecta el ojo contralateral en el 30-40% de los casos. En muchos casos comienza durante las primeras horas de la mañana. Predomina en hipertensos y diabéticos entre 60 a 70 años. El fondo del ojo muestra un nervio óptico edematizado y hemorragias peripapilares. Existe una variante arterítica en pacientes de 70 a 80 años que se acompaña de otros síntomas. Puede ser también secundario a un émbolo alojado en la arteria central de la retina.

- Arteria coroidea anterior: caracterizado por hemiparesia, hemihipoestesia y hemianopsia asociadas o no a alteraciones cognitivas y afasia. Típicamente la afección visual consiste en una sectoranopsia horizontal homónima que respeta el meridiano visual horizontal, aunque la hemianopsia homónima es más frecuente. Son frecuentes los síndromes lacunares (la hemiparesia pura, la ataxia hemiparética con o sin síntomas sensitivos). La patogenia más frecuente es la ateromatosis.

- Arteria cerebral anterior: se aprecia una paresia o plejía crural contralateral asociada a una acinesia y/o hipocinesia del miembro superior (por disminución de la atención motora por lesión del área motora suplementaria). Otros hallazgos frecuentes son apraxia ideomotora, hipoestesia crural, incontinencia esfinteriana, afasia transcortical motora, abulia, reflejos de prensión o de búsqueda, conflictos intermanuales y el *síndrome de la mano extranjera* (el miembro superior actúa con vida propia). Pueden verse cambios de personalidad (rigidez de conducta, falta de originalidad y creatividad, presunción, falta de respuesta al placer o al dolor y desinterés sexual). La inteligencia no suele verse afectada. La embolia arterio-arterial es la causa más frecuente.

- Arteria cerebral media: la oclusión de la cerebral media obedece sobre todo a embolias arterio-arteriales o cardíacas. La ateromatosis menos frecuente. La afectación hemisférica izquierda completa consiste en hemiplejía contralateral, hemihipoestesia, hemianopsia o negligencia visual, apraxia del miembro superior izquierdo, desviación conjugada de la cabeza y ojos hacia la izquierda y afasia global. La afección hemisférica derecha completa destaca por anosognosia, extinción y/o inatención visual, táctil o auditiva, anestesia táctil, impersistencia motora, asomatognosia, apraxia constructiva o del vestido, desorientación topográfica, amusia, indiferencia emocional, confabulación y aprosodia.

En las lesiones profundas o superficiales extensas la hemiplejía es el patrón motor habitual. Mientras que si el infarto es superficial e incompleto, puede haber una hemiparesia proporcionada, paresia faciobraquial de predominio distal, una paresia faciolingual o, raramente, una monoparesia braquial o crural. En lesiones extensas de cualquier hemisferio pueden disminuir el nivel de conciencia por herniación de los lóbulos cerebrales sobre el tronco cerebral.

El síndrome afásico tiene valor localizador: en la afasia de Broca el paciente está mudo y comprende mal el lenguaje verbal y escrito, presenta alteraciones motoras y sensitivas (obedece a lesiones frontoparietales extensas). La lesión restringida al área de Broca produce una afasia transitoria, la comprensión del lenguaje está conservada, predomina la dispraxia bucolinguofacial sobre la agramaticalidad, y los déficit motores son leves o están ausentes. Es habitual la depresión.

La lesión localizada en el opérculo frontal se manifiesta como disartria. La oclusión de la porción inferior de la cerebral media izquierda produce una afasia de Wernicke en ausencia de alteraciones motoras, hay tendencia a la agresión y la paranoia. Lesiones parciales pueden originar sordera pura para las palabras, alexia con agrafia o afasia de conducción.

Síndromes vertebrobasilares

- Síndrome del robo de la arteria subclavia: como resultado de una estenosis proximal de la arteria subclavia. La mayoría de estas estenosis son asintomáticas; en algunos pacientes aparece ataxia, inestabilidad de corta duración, visión borrosa o diplopía al mover el brazo ipsilateral a la lesión arterial. Al examinar se aprecia asimetría de los pulsos radiales, caída de la presión arterial de unos 45 mm Hg en el lado afecto o un soplo supraclavicular. En la mayoría de las ocasiones coexisten lesiones arterioscleróticas difusas.
- Arteria vertebral: la mayoría de las lesiones del segmento V1 son arterioscleróticas y asintomáticas. En los segmentos V2 y V3 predominan la disección y la compresión arterial por posturas cervicales forzadas mantenidas.

La disección vertebral cursa con dolor cervical que se irradia al hombro y que puede acompañarse de cefalea occipital o retromastoidea. Los síntomas isquémicos vertebrobasilares pueden aparecer horas, días o semanas después por la formación y progresión de un trombo o por embolia arterio-arterial al cerebelo, tronco encefálico, tálamo o corteza occipital.

En V4 predomina la ateromatosis, seguida de embolia de origen cardíaco y la embolia arterio-arterial. Su afectación se precede con frecuencia de uno o más ATI y entre sus manifestaciones incluye el síndrome de Wallenberg, el síndrome bulbar medial y el síndrome cerebeloso.

El síndrome de Wallenberg se da por lesión del área posterolateral del bulbo (afección de los núcleos vestibulares y de sus conexiones oculomotoras, del pedúnculo cerebeloso inferior, el haz espinotalámico lateral, la vía simpática y los núcleos espinal del V par, ambiguo, dorsal del vago y del tracto solitario), sus síntomas serán ataxia, vértigo, náuseas, vómitos, hipo, nistagmo horizonte-rotatorio, lateropulsión ocular, visión

borrosa, oscilopsia, diplopía, abolición del reflejo corneal ipsilateral, cefalea, dolor hemifacial ipsilateral, termoanalgesia facial ipsilateral, termoanalgesia hemicorporal contralateral, síndrome de Horner incompleto, afonía y disfagia. Puede alterarse la respiración automática y las funciones autónomas, aunque destaca la ausencia de déficit motores.

El *síndrome de Opalski* combina elementos del síndrome de Wallenberg con hemiplejía ipsilateral (si es contralateral recibe el nombre de síndrome de Babinski-Nageotte).

El síndrome bulbar medial por oclusión de las arterias vertebral o espinal anterior consiste en hemiplejía contralateral (pirámide bulbar), parálisis lingual ipsilateral (fascículo hipogloso) y parestesias contralaterales (lemnisco medio).

El síndrome cerebeloso se caracteriza por vértigo, nistagmo, cefalea occipital, ataxia, disimetría y disdiadococinesia.

- Arteria basilar: la arteriosclerosis es la causa más frecuente y su localización determina la repercusión clínica. La embolia basilar raramente se precede de un ATI contrario a lo que ocurre en la ateromatosis basilar, T. La afectación del tercio proximal y medial de la arteria cursa con un déficit motor por una lesión frecuentemente bilateral de la vía piramidal. Se puede ver ataxia bilateral y debilidad de la musculatura bulbar (paresia facial, disfonía, disartria y disfagia). El síndrome de enclaustramiento constituye la máxima expresión lesional (tetraplejía, vigilia, con los movimientos oculares verticales preservados).

El infarto pontino produce anomalías oculomotoras (parálisis del VI par, parálisis de la mirada conjugada, oftalmoplejía internuclear, síndrome del uno y medio, nistagmo vertical, desviación vertical de la mirada y "balanceo ocular"), las pupilas son puntiformes y el reflejo fotomotor está conservado. Puede referirse por el paciente una sensación "de sal y pimienta" facial y

tener disminuido el nivel de conciencia por lesión del sistema reticular activador. El síndrome de la punta basilar puede afectar el mesencéfalo, tálamo y corteza occipitotemporal ocasionando, parálisis de la mirada vertical y de la convergencia, nistagmo retractor, la seudoparálisis del VI par y abolición del reflejo fotomotor pupilar. El paciente puede estar somnoliento, apático y referir alucinaciones visuales. Si se afecta el tálamo puede aparecer amnesia anterógrada y retrógrada.

- La afección de las arterias talámicas puede cursar con una alteración transitoria de la conciencia, alteraciones cognitivas (afasia, negligencia, apatía, amnesia) limitación de la mirada vertical superior y movimientos anormales (ataxia, temblor, distonía, corea). La afección bilateral puede cursar con demencia o con el *síndrome del robot*, caracterizado por una gran inercia motora y mental.
- Arteria cerebral posterior: se producen alteraciones de la percepción visual (más frecuente la hemianopsia homónima) y sensitiva junto a alteraciones del lenguaje, la memoria y el comportamiento. En lesiones menos extensas del área occipitotemporal puede aparecer cuadrantanopsia homónima. Si se afecta la porción lateral del tálamo puede haber hipoestesia contralateral y ataxia. Raramente, el cuadro clínico se acompaña de hemiplejía por afección del pedúnculo cerebral. En lesiones unilaterales izquierdas puede aparecer alexia sin agrafia, agnosia y/o anomia para los colores, agnosia visual, delirio agitado. Por su lado, las lesiones unilaterales derechas pueden acompañarse de negligencia visual izquierda, desorientación, delirio agitado, amnesia y paramnesia reduplicativa. La afección bilateral puede cursar con ceguera cortical, prosopagnosia (falta de reconocimiento de caras familiares) o el síndrome de Balint (asimultagnosia o falta de visión panorámica, ataxia óptica y apraxia de la mirada o dificultad para fijar la mirada en un punto del espacio). Los accidentes embólicos son la causa principal.

Infartos lacunares clásicos:

En estos casos la anomalía arterial subyacente más frecuente es la placa de microateroma asentada en el origen o tercio proximal del vaso perforante. Los infartos lacunares pueden ser asintomáticos; también ocasionan diversos síndromes clásicos (síndrome de hemiplejía motora pura, el síndrome sensitivo puro, el síndrome sensitivomotriz, el síndrome de disartria mano torpe y el síndrome de hemiparesia atáxica) con preservación del nivel de conciencia y ausencia de convulsiones o alteraciones neuropsicológicas y oculomotoras.

- El *síndrome hemimotor puro* es el más frecuente. Se presenta hemiparesia o hemiplejía facio-braquio-crural con o sin disartria, o más raramente de monoparesia. Puede referirse parestesias, la exploración sensitiva es normal.
 - El *síndrome sensitivo puro* obedece a una lesión del núcleo ventroposterolateral del tálamo y está caracterizado por hipoestesia o parestesias de la cara, brazo, tronco y pierna contralaterales. Puede estar afectada la sensibilidad superficial, la profunda o ambas.
 - El *síndrome sensitivo-motriz* es el menos específico ya que frecuentemente obedece a causas no lacunares. Clínicamente es una combinación de los dos síndromes anteriores y la lesión suele estar localizada en el brazo posterior de la cápsula interna.
 - El *síndrome de disartria mano torpe* consiste en disartria, paresia facial central, hiperreflexia y signo de Babinski homolaterales junto a lentitud y torpeza de la mano. La lesión es pontina o capsular interna.
 - El *síndrome de hemiparesia atáxica* consiste en una paresia de predominio crural asociada a ataxia homolateral. Con igual topografía lesional que el síndrome anterior. Los infartos lacunares bilaterales pueden ocasionar un síndrome seudobulbar, caracterizado por disartria, disfagia y risa o llanto espasmódicos a los que frecuentemente se añade una marcha "a pequeños pasos" y una micción imperiosa.
-

Autores

1. Especialista de II Grado en Medicina Interna. Subdirector Docente. Policlínico "Vedado". Plaza de la revolución.
2. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas "Cmte Manuel Fajardo".
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas "Cmte Manuel Fajardo".
4. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente "Vedado". Plaza de la Revolución
5. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Policlínico Docente "Vedado". Plaza de la Revolución
6. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente "Vedado". Plaza de la Revolución
7. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Director del Policlínico Docente "Vedado". Plaza de la Revolución