

# Ataque cerebrovascular isquémico agudo

*Olga L Pedraza L\**

La enfermedad cerebrovascular ocupa los primeros lugares de morbimortalidad en Colombia, después de la violencia y la cardiopatía. Es la segunda causa de años de vida potencialmente perdidos (AVPP) y la quinta de años de vida saludables perdidos (AVISA) en mujeres entre 15-44 años. La prevalencia del ataque cerebrovascular (ACV) en Colombia en diferentes estudios muestra cifras similares a las de otras partes del mundo entre 300-600/100.000 habitantes.

La enfermedad cerebrovascular se divide en isquémica y hemorrágica. Las hemorragias se dividen en hemorragia subaracnoidea (HSA), hemorragia intracraneana (HIC), hematoma subdural y hematoma epidural. Éstos constituyen el 10-15% de todos los ACV. El ACV isquémico, al que nos referiremos en este documento se presenta entre un 70-85% de todos los ACV.

La isquemia cerebral aguda resulta de la interrupción abrupta del flujo sanguíneo regional cerebral. Los eventos moleculares que se inician por la isquemia aguda focal, se han descrito en una cascada dependiente del tiempo que se caracteriza por disminución de la producción de energía, sobreestimulación de los receptores neuronales del glutamato (excitotoxicidad), acúmulo intraneuronal de sodio, cloro y iones de calcio, lesión mitocondrial y eventual muerte celular.

Las investigaciones actuales buscan traducir la evidencia de la fisiopatología básica del daño neuronal isquémico, hacia el estudio de nuevas terapias neuroprotectoras ya sean independientes o combinadas con trombolisis. La identificación de los eventos moleculares que ocurren en la isquemia cerebral ha generado gran expectativa sobre las posibles intervenciones farmacológicas que se puedan realizar como terapia y una conciencia de lo que el tiempo significa en la intervención de estos pacientes.

Se han desarrollado métodos invasivos y terapias como la lisis intraarterial del coágulo, la hemicraniectomía y la hipotermia que pueden mejorar la evolución observada en las formas severas del ACV isquémico; sin embargo el *rol* de estas terapias aún está siendo rigurosamente analizado.

Actualmente se considera que sin servicios de ACV estructurados no es posible realizar terapias farmacológicas o de intervención adecuadas.

# FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA ISQUÉMICA

## Inducción de genes, recanalización y reperfusión

Se han identificado ondas sobreimpuestas de expresión de genes en las primeras 72h de un ACV, así como sus efectos en la isquemia cerebral. En este período se activan genes de expresión temprana, citoquinas y moléculas de adhesión, proteínas de choque de calor, células inflamatorias y factores de crecimiento y de reparación.

Los estudios que cursan en la actualidad se orientan hacia una terapia de intervención en estas ondas de eventos moleculares que se superponen y que son tiempo dependientes (recanalización del vaso por trombolisis y terapias neuroprotectoras antes de la trombolisis).

El objetivo de la reperfusión sería:

1. Limitar el daño isquémico por reperfusión temprana y
2. Limitar los procesos cerebrales en el área de penumbra isquémica.

La recanalización espontánea por mecanismos internos ocurre en 25-70% de casos pero es tardía. La trombolisis intravenosa (antes de 3h de ocurrido el ACV) y la intraarterial (antes de 6h) siguen siendo motivo de estudio riguroso, así como las técnicas nuevas con catéter para lisar trombos y el uso de nuevas drogas fibrinolíticas y antiplaquetarias.

## Prevención de la activación endotelial y la inflamación

- *Lesión de la reperfusión*

La recanalización por trombolisis o espontánea permite la reoxigenación del tejido y la formación de radicales libres con el influjo de células inflamatorias. Este daño por reperfusión se debe a la interacción de células endoteliales y componentes sanguíneos.

- *Lesión endotelial y de barrera hematoencefálica*

El endotelio es antitrombótico y antiadhesivo, pero cambia durante la isquemia y la reperfusión, permitiendo la expresión de moléculas de adhesión y factores quimotácticos que se adhieren al endotelio y migran al parénquima; esto atrae plaquetas y neutrófilos que secretan enzimas proteolíticas, COX-2 y lipooxigenasa.

- ***Consideraciones de tratamientos futuros para prevenir injuria de reperfusión***

Existen en curso estudios que inhibirían la acción de polimorfonucleares, bloqueadores de moléculas de adhesión ICAM-1, ELAM-1 y VCAM-1 y perspectivas de intervención en citoquinas proinflamatorias.

## **CLÍNICA**

El ACV isquémico se divide según su curso temporal, su mecanismo de presentación y etiología y según su localización:

- Temporal: ataque isquémico transitorio (AIT) el déficit dura menos de 24h, déficit neurológico reversible (DNR) cuando el déficit revierte entre 24h y 6 semanas y ACV progresivo cuando el déficit persiste más de 24h.
- Mecanismo: isquemia o infarto cerebral por oclusión de un vaso (vaso grande, vaso pequeño o cardioembólico), disminución de la perfusión, hemorragia cerebral, ruptura de aneurisma, oclusión de vasos venosos.
- Localización: infarto hemisférico, subcortical (lacunares), de tallo o cerebelo e incierto. Según el territorio arterial comprometido tendremos: carotídeo, cerebral anterior o media dominantes (izq.) que cursa con cuadro de afasia, desviación de la mirada, déficit de campo visual, hemiparesia, hemihipoestesia. Carotídeo, cerebral anterior o media derechas: heminegligencia, tiende a desviar la mirada, déficit de campo visual, hemiparesia o hemi-hipoestesia. Los déficits carotídeos pueden presentarse inicialmente con cuadros de amaurosis fugaz y cuando se compromete la arteria en su origen el déficit es severo con alteración de conciencia. En estos casos y en el compromiso severo de la cerebral media el paciente puede presentar cuadro de edema maligno con deterioro de conciencia y signos de herniación transtentorial en las primeras 72h.

En territorio posterior (vertebrobasilar) :síndromes de tallo/cerebelo: hemi o cuadriparesia, hemihipoestesia o alteración sensitiva en cuatro extremidades, alteración de pares craneanos, hemianopsia, prosopagnosia o agnosia visual, vértigos, náuseas, ataxia, disartria, alteración de estado de conciencia.

La escala clínica de NIH se desarrolló para evaluar los pacientes con ACV isquémico agudo, candidatos de tratamiento a ensayos clínicos controlados ej: trombolisis del estudio NINDS. Los pacientes con puntajes entre 10 y 22 fueron trombolizados en ese estudio, cuando no presentaban los criterios de exclusión y llegaban al hospital antes de 3h de evolución del ACV.

## **ESCALA CLÍNICA DE NIH**

- 1a. Nivel de conciencia: 0 Alerta, 1 Somnoliento, 2 Estupor, 3 Coma.
- 1b. Responde preguntas: 0 Ambas 1 Una sola, 2 Ninguna o incorrecta.
- 1c. Obedece órdenes: 0 Ambas, 1 Una sola, 2 Incorrecta.
2. Mejor mirada: 0 Normal, 1 Parálisis parcial, 2 Mirada desviada.
3. Visual: 0 Normal, 1 Hemianopsia parcial, 2 Completa, 3 Bilateral.
4. Parálisis facial: 0 Normal, 1 Parálisis menor, 2 Parcial, 3 Completa.
- 5/6 Fuerza de brazo/pierna (der./izq.): 1 No cae, 2 Cae, 3 Algún esfuerzo contra gravedad, 4 Ningún esfuerzo contra gravedad, 5 No hay movimiento.
7. Ataxia extremidades: 0 Ausente, 1 Presente en una, 2 En ambas.
8. Sensibilidad: 0 Normal 1 Leve pérdida 2 Severa pérdida.
9. Lenguaje: 0 Normal, 1 Afasia leve o moderada, 2 Severa, 3 Mutismo.
10. Disartria: 0 Normal, 1 Leve o moderada, 2 Severa.
11. Negligencia: 0 Normal, 1 Parcial (visual, táctil, espacial), 2 Profunda.

## **CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA TROMBOLÍISIS EN ATAQUE CEREBRAL VASCULAR ISQUÉMICO (ESTUDIO NINDS)**

- Inclusión: edad >18 años, inicio <3h, TAC cerebral simple sin sangrado
- Exclusión:
  - \* Historia clínica: ECV hemorrágico previo, neointra-craneal o MAV, ECV o trauma craneano en 3 meses previos, Cx mayor o biopsia de tejidos en los 14 días previos, sangrado GI o urinario en 21 días previos, IM reciente, crisis al inicio del ACV, historia de hemostasia anormal uso de anticoagulantes o PT > 15 segundos, uso de heparina en 48h previas con PTT prolongado.

- \* Examen clínico: déficit en rápida reversión, ataxia, disartria o déficit sensitivo aislado, TA sistólica > 185 o diastólica > 110 mmHg o terapia agresiva requerida para controlar TA.
- \* TAC cerebral o *Labs*: lesión en TAC > 1/3 de cerebral media, plaquetas < 100.000, glucosa < 50 mg/ml o > 400 mg/ml.

## **PROTOCOLO DE URGENCIAS PARA EL MANEJO INICIAL DEL ATAQUE CEREBROVASCULAR ISQ. AGUDO**

1. Obtener signos vitales: TO, FC, TA, Sat O2 y monitorizar c/15 min.
2. Inicio monitoreo continuo cardíaco y de Sat O2.
3. Asegurar el estado de vía aérea.
4. Acceso IV: SS 0.9% a 100 cc/h, SSN cerrada en brazo opuesto (no colocar dextrosas, controlar glicemia).
5. El uso de antihipertensivo debe considerarse *solamente* en escenarios clínicos específicos: antes y después de trombolisis (sí TA sistólica > 185 o diastólica > 120), en isquemia miocárdica, en disección aórtica, en transformación hemorrágica *importante*, o en encefalopatía hipertensiva.
6. Laboratorios de urgencia: glicemia, CH completo y plaquetas, perfil químico, estudios de coagulación (PT, PTT), prueba de embarazo en mujeres en edad fértil, pruebas toxicológicas.
7. Pesar al paciente.
8. Avisar a Neurología.
9. Obtener bomba de infusión IV.
10. TAC cerebral sin contraste *urgente*.
11. Considerar terapia antitrombótica (heparina, heparinoides, warfarina y antiagregación) o trombolisis.
12. No dar asa u otro antiplaquetario o heparina o warfarina al posible candidato de trombolisis.

## PROTOCOLO PARA ADMINISTRAR RT-PA

- Si todos los criterios de inclusión *sí* están y *no* hay criterios de exclusión proceder:
  1. Obtener consentimiento informado del paciente o familia.
  2. Calcular dosis total rtPA 0.9 mg/kg (no usar dosis cardíacas).
  3. Dar 10% de dosis total de rt-PA en 1 minuto IV.
  4. Iniciar infusión IV del 90% restante en 1h.
  5. Mantener TA sistólica < 185 mmHg y diastólica < 110 mmHg.
  6. Asegurar UCI posttrombolisis.
  7. Considerar hemorragia IC en aumento de TA, deterioro de estado de conciencia o de función neurológica, queja de cefalea severa a TAC cerebral inmediato
  8. Disponer de neurocirugía.
  9. Monitorizar durante 24h estricto.

En la tabla 1 vemos las recomendaciones actuales de los tiempos máximos que requeriría un paciente con ACV para completar su evaluación de urgencias para ser considerado candidato a trombolisis. En la tabla 2 vemos los datos de 160 pacientes que ingresaron durante un año al HUSI, sus tiempos de ingreso y la severidad de su ACV.

**Tabla 1**  
**Guías para la rápida evaluación del paciente con ACV**

Evaluación	Tiempo (min.)
Puerta - médico	10
Puerta - aviso grupo de ACV	15
Puerta - TAC cerebral (inicio)	25
Puerta - TAC cerebral (interpretar)	45
Puerta - droga (aguja)	60
Puerta - monitorización	180

**Tabla 2**  
**Ventana terapéutica para trombolisis de ACV isquémico en HUSI**  
**junio 2000 - junio 2001**

Total casos	n° Casos isq.	H/M	Edad
160	145	63/82	65/58
Ventana terapéutica		Escala NIH (rango)	
< 3h	31 (21.4%)	0-24	
3-6h	12 ( 8.6 %)	0-19	
> 6h	102 (70 %)	0-18	
Severidad del ACV			
NIH leve	114	0-9	
NIH moderado	29	10-21	
NIH severo	2	> 22	

## **OTRAS TERAPIAS EN ESTUDIO**

### **Neuroprotección farmacológica**

Se considera que la neuroprotección aumenta la tolerancia del cerebro a la isquemia y también es motivo de estudio en tiempo de ventana terapéutica, estas terapias son:

- Inhibición del influjo de calcio.
- Inhibición de calpainas, inhibición de la glicina en el receptor NMDA.
- Inhibición del NMDA con sulfato de magnesio, antagonismo del receptor AMPA.
- Inhibición de la síntesis de proteínas.
- Bloqueadores de síntesis de proteínas apoptóticas (caspasas).
- Reversión del proceso apoptótico (activación de receptores metabotrópicos).
- Neuroprotección profiláctica.

Ciertos procedimientos invasivos se asocian a un riesgo importante de ACV. Estos procedimientos son *by-pass* coronario, remplazo valvular, trasplante cardíaco, endarterectomía, aneurismectomía, resección de malformaciones y terapias endovasculares. Se podrían identificar eventuales terapias neuroprotectoras para los pacientes que son sometidos a estos procedimientos.

## **TRATAMIENTOS EN EDEMA CEREBRAL MALIGNO**

### **Intubación orotraqueal**

- Elevar cabecera entre 30-45 grados, corregir condiciones que aumentan la presión intracraneana (PIC) como hipoxia, hipertemia e hipercarbia.
- Hiperventilar manteniendo PCO<sub>2</sub> entre 25-30 mmHg, las primeras horas.
- Manitol 0,25 a 0,5 mg/kg en 20' con furosemida 20-40 mg IV.

### **Hipotermia**

El efecto neuroprotector de la hipotermia se demostró en 1987. La hipotermia disminuye el metabolismo, retarda la depleción de la energía de fosfatos, inhibe la liberación de los aminoácidos excitatorios y de ácidos grasos libres, inhibe la expresión de CAM kinasa II y la expresión de las proteínas de choque de calor.

Aunque aún no es una terapia establecida muchos centros de ACV controlan la temperatura en isquemia aguda.

### **Hemicraniectomía**

Se ha demostrado en pacientes con infartos de arteria cerebral media y edema maligno que la hemicraniectomía tiene una mortalidad de 34.4% al operarse tardíamente y 16% al operarse en fase temprana, comparada con 80% en controles históricos. En algunos centros la hipotermia y la hemicraniectomía se utilizan como alternativa en tratamiento del edema cerebral maligno.

### ***Combinación de terapias (en investigación)***

- Estrategia antiexcitotóxica combinada con: antiapoptosis, limpiadores de radicales libres, bloqueadores de canales de calcio, agonistas GABA, precursores de fosfatidilcolina.

- Estrategia con sustitutos de sangre y agentes neuropro-TECTORES.
- Trombolisis y: agentes antiexcitotóxicos, limpiadores de radicales libres, estrategia antiinflamatoria, estrategia antitromboxano A2, terapia estratégica antiplaquetaria, dos o más neuroprotectores con propiedades adicionales

## **ORGANIZACIÓN DE LAS UNIDADES DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (UECV)**

La eficacia de los equipos de ACV multidisciplinarios en reducir la muerte y la discapacidad, está claramente demostrada.

Vemos que un tercio de los pacientes con ACV isquémico que consultan a nuestro hospital, lo hacen en tiempo de ventana terapéutica para trombolisis.

Con condiciones de manejo intrahospitalario adecuadas, protocolos clínicos, procedimientos diagnósticos y administrativos oportunos, se pueden identificar rápida y eficazmente los pacientes candidatos a trombolisis e iniciar en todos los casos una terapéutica de prevención secundaria adecuada.

\* *Profesora de Neurología, Pontificia Universidad Javeriana.*

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Linsberg P.J., Roine R.O., Tatlisumak T., Sairanen T. and Kaste M. *The future of stroke treatment*. Neurologic Clinics 2000,19:495-509.
2. Brott T. and Bogousslavsky J. *Treatment of acute ischemic stroke*. N Engl J Med 2000;343:710-722.
3. Llinás R. and Caplan L. *Evidence-based treatment of patients with ischemic cerebrovascular disease*. Neurologic Clinics 2001,19:79-10.
4. Hickenbottom S. and Barsan W. *Acute ischemic stroke therapy*. Neurologic Clinics 2000,19:379-397.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA Study Group: *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke*. N Engl J Med 1995;333:1581-1587.
6. Adams H.P Jr., Bendixen B.H. Leira E. *et al: Antithrombotic treatment of Ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: A report of the Trial of Org 10172 in acute stroke Treatment (TOAST)*. Neurology 1999;53:122-125.
7. Consensos en neurología. Guías de práctica clínica. Ataque cerebrovascular agudo. Asociación Colombiana de Neurología. Exlibris Editores S.A. Bogotá, Colombia, 2001: 57-105.