

Isquemia cerebral

Isquemia por disminución transitoria o permanente, de un nivel crítico, del **flujo sanguíneo cerebral** global o de determinado **territorio arterial** cerebral, cuya consecuencia primaria es la falta de oxígeno que se traduce en **hipoxia cerebral**, la falta de **glucosa**, y la disminución de la eliminación de productos necesarios para el **metabolismo cerebral**

Clasificación

Según tiempo de instauración:

[Isquemia cerebral tardía](#)

Según la severidad:

Isquemia cerebral focal

[Infarto cerebral](#)

Isquemia cerebral global

Según la etiología:

[Hemorragia subaracnoidea aneurismática.](#)

[Isquemia cerebral postraumática.](#)

[Accidente cerebrovascular](#)

Etiología

Dado que la relación entre metabolismo cerebral y flujo sanguíneo a través de la barrera hematoencefálica es un proceso dinámico altamente integrado, la interrupción del flujo sanguíneo al cerebro resulta en una alteración rápida del metabolismo y las diversas funciones cerebrales.

Umbral de flujo

La interrupción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) en un territorio vascular determinado genera un área de infarto circundado de otra zona, la "área de penumbra isquémica", que permanece viable merced a la eficacia de la circulación colateral. Sin embargo, el flujo residual es inferior al flujo normal e insuficiente para el mantenimiento de la función celular.

Dado el acoplamiento entre perfusión y metabolismo y las escasas reservas energéticas cerebrales, al menos teóricamente la isquemia debería dar lugar a lesiones neuronales irreversibles a los pocos minutos de producirse el ictus. Esta opinión se mantuvo durante muchos años. Actualmente se ha podido demostrar que si las condiciones son óptimas, se pueden recuperar las funciones neurológicas tras un período de isquemia de 60 minutos de duración. La viabilidad celular en el área de penumbra está en relación inversa con la severidad y duración de la isquemia. Se han podido determinar los "umbrales de flujo" a partir de los cuales se van perdiendo diversas propiedades celulares.

El flujo normal en un adulto joven es de 60 mL/min/100 g de tejido.

Por debajo de 20-25 mL/min/100 g el EEG se lentifica gradualmente.

Entre 18-20 mL/min/100 g las descargas espontáneas neuronales desaparecen.

Entre 16-18 mL/min/100 g las respuestas eléctricas evocadas celulares desaparecen (umbral de fallo eléctrico).

Se produce el fenómeno de la “onda de despolarización propagada”, que consiste en despolarizaciones celulares espontáneas que causan un aplanamiento eléctrico y cambios en el flujo sanguíneo regional, y aumentan el área de penumbra isquémica por daño de membrana añadido.

Por debajo de 8-6 mL/min/100 g se produce una alteración de la homeostasis iónica, el fallo del potencial de membrana y una masiva liberación de potasio, momento en el que la viabilidad neuronal desaparece (umbral de fallo de membrana). Por debajo de 20 mL/min/100 g ya aparecen los síntomas neurológicos.

En relación con estos umbrales de isquemia surge el término de “penumbra isquémica”, que establece que entre los dos umbrales de isquemia existe un tejido metabólicamente comprometido pero potencialmente viable. Para ello se deberá recuperar el flujo en la zona isquémica. El límite inferior de flujo del área de penumbra, el que hemos llamado umbral de fallo de membrana, aumenta a medida que transcurre el tiempo. El factor tiempo es crucial a la hora de instaurar una terapia específica (v.g. trombolisis) y salvar la mayor cantidad de tejido en penumbra isquémica.

Todos estos factores conducen al concepto de “ventana terapéutica”, un período de tiempo (3-6 h) durante el cual la restitución del flujo y/o la inhibición de los mediadores de daño celular isquémico (citoprotección) evitarían la muerte de las células en riesgo potencialmente viables mientras que, si el mismo es sobrepasado, cualquier medida terapéutica resultará estéril.

La normalización del FSC promueve una recuperación completa solo cuando tiene lugar muy precozmente, pero puede contribuir a evitar la extensión del infarto en las primeras 3-6 horas (“ventana para la reperfusión”). De no ser así, la cascada isquémica se torna imparable y es incluso potenciada por la reperfusión, que por sí misma es responsable de efectos deletéreos. Ello explica los fenómenos de “maduración del infarto” y “daño cerebral tardío”, que pueden ser minimizado mediante citoprotectores, dentro de un tiempo limitado denominado “ventana de citoprotección”, probablemente más amplia (8-12 h), antes de que la lesión se complete y se vuelva irrecuperable.

El término “autorregulación” se refiere a los diversos mecanismos miógenos, neurógenos y metabólicos de que dispone la circulación cerebral para mantener constante el flujo sanguíneo a pesar de las variaciones de la presión arterial sistémica. Dichos mecanismos actúan en un rango de presión entre 60 y 160 mmHg. La zona de penumbra, aún recuperable, tiene dichos mecanismos de autorregulación alterados, por lo que la presión de perfusión depende de la presión arterial. En caso de daño cerebral, como sucede en el ictus, se activan reflejos centrales, produciéndose una elevación de la presión arterial que mejorará en lo posible la perfusión de la zona lesionada. En este estado, las variaciones a la baja (sobre todo si son bruscas) de la presión arterial, incluso en niveles de normotensión, principalmente en pacientes previamente hipertensos, tiene el riesgo de aumentar el área de infarto a expensas de la de penumbra isquémica.

Mecanismos celulares y moleculares durante la isquemia cerebral

Dado que las células nerviosas no son capaces de almacenar fuentes alternativas de energía, la reducción del flujo sanguíneo cerebral conduce a una reducción de metabolitos que producen ATP, lo

cual conlleva un estrés metabólico, fallo de energía, perturbación iónica y finalmente al daño isquémico ^{1) 2)},

Entre la aparición de la isquemia y la muerte neuronal se desarrolla una cascada de reacciones químicas en las células nerviosas que parecen ser las responsables de la muerte neuronal. El conocimiento de estas alteraciones del metabolismo celular es de sumo interés puesto que permite investigar fármacos que bloqueando esta cadena de reacciones lleven a una mejor recuperación funcional de los síndromes isquémicos cerebrales.

No hay aspecto del metabolismo neuronal que esté libre del efecto de la isquemia, si bien los factores neuroquímicos determinantes del daño neuronal irreversible no se conocen totalmente. El fallo en la producción energética, la acidosis láctica, el aumento del calcio citosólico, el exceso de radicales libres y el acúmulo extracelular de neurotransmisores, con la consecuente activación de receptores y estimulación neuronal en circunstancias de fallo de aporte de oxígeno y glucosa, parecen ser pasos importantes en los procesos que conducen a la muerte neuronal. Estos mecanismos conducirían a un daño secundario de la microcirculación cerebral, por edema y lesión endotelial, formación de agregados celulares intravasculares y alteraciones de la permeabilidad y reactividad vascular, ocasionando el fenómeno de "no reflujo", cerrando el círculo y perpetuando el proceso.

Daño celular mediado por acidosis

Los escasos depósitos de oxígeno y glucosa de las neuronas son consumidos rápidamente durante la isquemia. Se altera la respiración mitocondrial y las neuronas metabolizan la glucosa residual a ácido láctico en vez de CO₂ y agua. Se utiliza el ATP de reserva pero, al no producirse, se acumula AMP que no posee enlaces de alta energía. El ácido láctico aumenta y llega a un nivel máximo aproximadamente en tres minutos desde el inicio de la isquemia. La cantidad de ácido láctico producida desde el metabolismo anaerobio de la glucosa es mayor en sujetos hiperglucémicos.

El aumento de ácido láctico y CO₂ causa acidosis, que desnaturaliza las proteínas y altera las funciones de las enzimas cuyas actividades son pH-dependientes, la recaptación de neurotransmisores y promueve la formación de radicales libres. La acidosis severa agrava la lesión isquémica por diversas vías: aumentando el edema intracelular, inhibiendo la fosforilación oxidativa, dañando la célula endotelial con la consecuente alteración de la microcirculación y de los mecanismos de regulación, así como mediante desplazamiento del calcio de su unión a proteínas y aumento del primero.

Daño celular mediado por calcio

La falta de ATP perturba el funcionamiento de la bomba Na-K-ATPasa, incrementándose de forma progresiva la conductancia del potasio, que se sigue de una salida masiva de potasio. Cuando los niveles extracelulares de potasio alcanzan los 15 m mol/g, éste despolariza los canales de calcio dependientes de voltaje y el 95% del calcio extracelular penetra en el interior de la neurona. Como consecuencia, el calcio libre intracelular provoca una cascada metabólica que activa enzimas proteolíticas y lipolíticas que pueden llevar a abolir de forma irreversible la regulación del metabolismo neuronal. La activación de la fosfolipasa A2 produce ácido araquidónico que origina tromboxano A2 y leucotrienos, con acción vasoconstrictora y promotora de agregación plaquetaria, por lo tanto, copartícipes del fenómeno de "no reflujo". La activación enzimática induce degradación proteica, despolimerización de microtúbulos, liberación de calcio de los depósitos intracelulares, liberación de neurotransmisores y, en definitiva, daño de membrana y de los propios canales de calcio, cerrando un círculo que amplificaría el daño celular.

Daño celular mediado por radicales libres

El desacoplamiento entre los saltos energéticos y la formación de ATP dentro de la cadena respiratoria mitocondrial, así como su bloqueo por el calcio acumulado en la mitocondria, facilitan la hiperproducción de radicales libres. Los radicales libres provocan rupturas de DNA, desnaturalización de proteínas, edema, lesión del endotelio, aumento de la permeabilidad vascular, peroxidación de los lípidos de membrana y alteraciones de la función mitocondrial. La reperfusión ulterior a la isquemia favorece la formación de radicales libres, puesto que posibilita la presencia de oxígeno. Por lo tanto, los radicales libres tendrían un importante papel en el daño por reperfusión y neuronal tardío. Ésto es la base de la experimentación con fármacos antioxidantes en el tratamiento neuroprotector de la isquemia cerebral.

Papel de los neurotransmisores en isquemia cerebral

El incremento del calcio intracelular da lugar a un incremento de la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores que activan diferentes receptores, provocando una sobrecarga de estímulos en las neuronas que aumentan la entrada de calcio, la activación de proteasas y la destrucción celular.

Las aminas biógenas como noradrenalina y serotonina son vasoconstrictoras, y facilitan los procesos de microoclusiones y de “no reflujo”. Sin embargo parece que el neurotransmisor que juega el papel más importante en muerte neuronal que sigue a los cuadros isquémicos es el glutamato. El resultado de la muerte neuronal inducida por la hiperestimulación provocada por el glutamato se ha denominado excitotoxicidad, fenómeno que no es exclusivo de la muerte neuronal por isquemia.

La concentración creciente de aminoácidos excitatorios en los espacios sinápticos causa una acción excitotóxica en las neuronas postsinápticas vulnerables. La hiperactivación de receptores ionotrópicos de aminoácidos excitatorios (NMDA, AMPA, kainato) en la membrana postsináptica, resulta en un flujo mantenido de sodio y calcio a través de dichos canales modulados por ligando. El flujo de sodio causa despolarización que abre los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que resulta en una mayor entrada de calcio. El calcio neuronal alcanza altas concentraciones y activa sistemas calciodependientes, como los mediados por calmodulina, proteínquinasa C, fosfolipasa A2 y calpaína. La activación sin control de estos procesos estaría estrechamente implicada en la muerte neuronal.

Histopatología de la isquemia cerebral

Las lesiones histopatológicas siguen a las alteraciones neuroquímicas y algunos de los cambios histológicos sólo pueden observarse después de la aparición de alteraciones neuronales irreversibles. Las neuronas piramidales de las áreas CA1, CA3 y CA4 del hipocampo, las pequeñas y medianas neuronas del estriado, las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas de la capa 3, 5 y 6 de la corteza, son las que presentan una mayor vulnerabilidad al insulto cerebrovascular.

Dichas neuronas presentan como fenómeno asociado la posibilidad de autólisis tardía, pese a que tras la reperfusión presenten una morfología y función normales. La autólisis tardía suele presentarse horas o días después de la normalización del flujo cerebral local. Esta vulnerabilidad podría depender de características intrínsecas de las neuronas. Sin embargo, en el caso del hipocampo se ha comprobado que el aclaramiento de lactato después de la reperfusión es más lento que en otras zonas, lo que pudiese contribuir a explicar esa vulnerabilidad.

Los cambios morfológicos se pueden observar a los pocos minutos tras el inicio de la isquemia. El grado de desorganización celular está en función de la intensidad y duración de la isquemia. La alteración neuronal es más precoz que la presentada por astrocitos y células endoteliales. Al principio se produce un estado de microvacuolización, caracterizado por hinchazón de las mitocondrias asociado a fallo del gradiente iónico, desorganización de las crestas y formación de microvacuolas en el citoplasma. Estos cambios iniciales remiten totalmente si se produce una pronta reperfusión. De no

ser así las neuronas se reducen de volumen, el núcleo se desplaza, la cromatina se altera, los microtúbulos se fragmentan y los ribosomas se dispersan, apareciendo edema en los astrocitos perineuronales y perivasculares.

Estos cambios histológicos no son exclusivos de la isquemia focal, pues pueden ser hallados en la hipoxia o anoxia, cualquiera que sea su etiología, en el estatus epiléptico o en la hipoglucemia, especialmente en las fases tardías.

http://www.infodoctor.org/neuro/cap5_3.htm

Diagnóstico

Con el objetivo de detectar intraoperatoriamente los fenómenos isquémicos se han utilizado diferentes sistemas de [monitorización intraoperatoria](#), como la [monitorización neurofisiológica con potenciales evocados somatosensoriales](#), [potenciales evocados motores](#), [potenciales evocados auditivos](#) de tronco cerebral, [electroencefalografía](#), [índice biespectral](#), sonografía por doppler, espectroscopia por infrarrojos, videoangiografía con verde de indocianina, angiografía intraoperatoria, saturación yugular de oxígeno y monitorización de la presión tisular de oxígeno (PtiO₂). La coexistencia de todos estos sistemas viene dada por el hecho de que no existe un sistema ideal, pudiendo tener cada uno de ellos un papel en la neuromonitorización intraoperatoria.

Monitorización

El concepto modificado Lund, de monitorización en tiempo real de la bioquímica cerebral ha mostrado mejores resultados que la terapia dirigida al control de la presión de perfusión cerebral mediante el control de la PIC (Dizdarevic y col., 2011).

Bibliografía

Dizdarevic, K. et al., 2011. Modified Lund concept versus cerebral perfusion pressure-targeted therapy: A randomised controlled study in patients with secondary brain ischaemia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036839>

1)

Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends Neurosci* 22:391-397

2)

Siesjo BK, Agardh C-D, Bengtsson F (1989) Free radicals and brain damage. *Cereb Brain Metab Rev* 1:65-211

From:

<http://www.neurocirugiacontemporanea.com/> - **Neurocirugía Contemporánea** ISSN **1988-2661**

Permanent link:

http://www.neurocirugiacontemporanea.com/doku.php?id=isquemia_cerebral

Last update: **2019/09/26 22:25**

