

Ictus cerebrovascular isquémico. Factores de riesgo, opciones terapéuticas y pronóstico funcional.2

Autor: Dra. María del Carmen Lea Pereira, Medicina Interna, Neurología

Uno de los sucesos más llamativos en el proceso del envejecimiento humano es el progresivo deterioro de funciones cognitivas y motoras, lo que ocasiona un enlentecimiento de las respuestas de adaptación orgánica. Esto se produciría en virtud a la alteración de determinados componentes de la membrana neuronal en los que los mecanismos de reparación y renovación se verían alterados. "In vivo", mediante resonancia magnética espectroscópica, se ha puesto de manifiesto que hay una disminución de fosfomonoésteres y un aumento de fosfodiésteres, a partir de los 50 años. Estos cambios tienen que ver, muy probablemente, con la pérdida de ramificaciones dendríticas que ocurre en la senescencia. Estos cambios en las concentraciones de los distintos fosfolípidos traduce la existencia de un predominio del catabolismo sobre el anabolismo fosfolipídico. Pero no sólo se observan modificaciones en los tipos de fosfolípidos que componen las membranas neuronales, sino que también se puede observar cómo se produce una alteración en la relación colesterol/fosfolípidos, lo que condiciona una alteración de la actividad de algunos receptores de neurotransmisores como los opiáceos o los serotoninérgicos³. También en la senectud se pueden observar modificaciones de los canales iónicos, aunque el conocimiento de estas modificaciones no está del todo esclarecido. Así por ejemplo, se sabe que durante el envejecimiento existe un aumento del número de receptores nicotínicos en las fibras musculares en los cuales, si bien sus propiedades elementales (tiempo de abertura de canal, cantidad de corriente eléctrica que fluye, etc.) no se modifican, sí que se observa una disminución de la afinidad de la acetilcolina por las subunidades a.

Respecto a los cambios de la actividad de los canales de calcio, cabe decir que se activan más fácilmente durante la vejez y en los procesos de demencia. Se ha observado en animales de experimentación como el bloqueo farmacológico de estos canales conduce a un aumento de la memoria inmediata. Algunos calcio antagonistas, como las dihidropiridinas, son capaces de disminuir la actividad de los canales de calcio por vías indirectas, ya que deben su efecto a su inserción con la bicapa lipídica y no con las proteínas. En modelos de membrana artificiales la acción de la 1,4 dihidropiridina depende de la concentración de colesterol, lo que indica que la actividad de los canales de calcio puede modificarse por su interacción con el colesterol de las membranas neuronales.

Otras posibles vías de acceso del calcio al interior de la neurona están relacionadas con los receptores de glutamato, cuya abertura conlleva el paso de sodio y calcio al interior de la célula. Así, una sobreestimulación de éstos receptores conduciría a un aumento del calcio intracelular y a su vez, este aumento incontrolado de calcio, a la muerte celular².

ALTERACIONES DE LA MEMBRANA EN LA ISQUEMIA CEREBRAL

El cerebro requiere un aporte continuo de glucosa y oxígeno a través de la circulación para obtener la energía necesaria para su correcto funcionamiento. Esta dependencia es mayor a la que existe en otros tejidos pues sus reservas energéticas son escasas y su metabolismo es fundamentalmente oxidativo. Así, en condiciones de isquemia, las células de la región afectada utilizan rápidamente sus

escasas reservas de glucógeno al igual que aumentan la producción de lactato mediante glucólisis anaerobia, lo que contribuye a la acidificación del territorio. Esto conlleva una reducción en la producción de ATP y ésta a una anulación de la actividad eléctrica de la zona afectada. La producción de ATP es totalmente dependiente de la perfusión cerebral, de tal forma que alcanza valores mínimos en unos 5 minutos tras una isquemia completa con lo que desaparece el gradiente iónico transmembrana. Esta situación precipitaría la muerte celular al conducir a un aumento del calcio intracelular que, a su vez, induce una acumulación de glutamato extracelular proveniente de la liberación dependiente de calcio de las vesículas presinápticas. También es posible observar una acumulación de ácidos grasos libres, derivados de la degradación de los lípidos de membrana, así como una metabolización de fosfolípidos como consecuencia de la activación de fosfolipasas como la A2. Tanto éstas como las lipasas son dependientes de calcio y, por tanto, pueden activarse en situaciones de isquemia. Por otro lado, uno de los parámetros más sensibles a la isquemia es la síntesis proteica, la cual se inhibe durante el periodo de reducción de flujo sanguíneo y conduce por tanto, a un déficit de proteínas esenciales para la supervivencia celular.

Se ha observado de forma paradójica en modelos experimentales que la restitución de la circulación en la zona isquémica ocasiona una serie de alteraciones que también pueden resultar neurotóxicas. Después de la isquemia global transitoria se produce un fenómeno que se denomina de "maduración" del daño neuronal por el que solamente se detectan cambios histopatológicos y aparecen signos de muerte neuronal al cabo de unos días. En condiciones de reperfusión postisquémica, la llegada del oxígeno al tejido dañado condiciona la producción de peróxidos y radicales libres, lo que conduce a la formación de peróxidos lipídicos que, según las últimas evidencias, podrían estar implicados en los mecanismos de muerte neuronal retardada.

Otra serie de cambios que se observan en la fase postisquémica son la inducción de proteínas de estrés, como la Hsp70/72 en las zonas de penumbra y en áreas más periféricas, no así en la zona de necrosis, y su posible función protectora contribuyendo a la estabilización de proteínas celulares; y la inhibición de la síntesis proteica que se manifiesta como una disgregación de los polirribosomas que, de prolongarse el tiempo suficiente, podría ser un buen indicador de muerte celular. La zona de penumbra se encuentra en una situación de inestabilidad, de forma que sus elementos pueden presentar muerte celular retardada, con la consiguiente aparición de células moribundas inmunorreactivas para dicha proteína. Se ha sugerido que la muerte en la zona de penumbra tiene características de apoptosis en lugar de necrosis. Por otra parte, el mecanismo de la traducción es muy sensible a las concentraciones intracelulares de iones potasio y magnesio que en la isquemia se encuentran alteradas debido al daño de la membrana 4.

El edema cerebral es una acumulación anormal de líquido en el parénquima cerebral que produce un aumento del tejido, y que ocurre a nivel intracelular (edema citotóxico) y extracelular (edema vasogénico). La pérdida de la capacidad de osmorregulación de las células contribuye a los procesos de muerte celular. Durante la reperfusión se produce una apertura transitoria de la barrera hematoencefálica que permite la entrada de agua hacia el tejido. Esto va seguido de un aumento de volumen del tejido afectado, la que puede llegar a producir la ruptura de dicha barrera en los márgenes del infarto y la consiguiente extensión de la zona isquémica.

Pero la zona de penumbra está también sometida a un incremento metabólico que no se acompaña del aporte sanguíneo suficiente, y de aquí que una aproximación experimental para reducir la muerte celular consiste en aumentar el riego sanguíneo incrementando la presión arterial y mediante el tratamiento con trombolíticos. Sin embargo, este tratamiento debe usarse con precaución en las situaciones agudas del infarto debido al riesgo de transformación hemorrágica 4.

Todas estas consideraciones nos deben llevar a reflexionar acerca de la orientación de las distintas actitudes terapéuticas las cuales deben estar enfocadas, no sólo a inducir una recanalización del tejido isquémico lo antes posible, sino también a prevenir o atenuar el avance de la lesión postisquémica.

FORMAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONOSTICOS DE ISQUEMIA CEREBRAL

Aproximadamente el 15% de las enfermedades vasculares cerebrales son de naturaleza hemorrágica, frente a un 85% que presentan una fisiopatología isquémica. Es importante clasificar estas últimas en sus diferentes entidades nosológicas pues esto conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas. Según el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología 5, se distinguen seis entidades:

Fuente: portalesmedicos.com