

Neuroprotección en enfermedad cerebrovascular*

Dra. Myriam Marcano Torres

Miembro Correspondiente

La enfermedad cerebrovascular ha sido definida como la pérdida súbita de la función cerebral a consecuencia de la alteración en el sistema vascular y representa la 3^a causa de muerte en el mundo industrializado, después de la enfermedad coronaria y el cáncer. Durante muchas décadas su manejo clínico y terapéutico se mantuvo sin cambios significativos, pero en los últimos años el advenimiento de las modernas técnicas de diagnóstico por imagen, el mejor conocimiento de su fisiopatología, el desarrollo de novedosos procedimientos neuroquirúrgicos y la aparición de potentes fármacos trombolíticos han proporcionado una real oportunidad de recuperación y reducción de las graves complicaciones a corto, mediano y largo plazo, en los pacientes con patología vascular aguda del encéfalo (1,2).

En este contexto, la enfermedad cerebrovascular particularmente de tipo isquémico, ha pasado a considerarse una emergencia médica a la par del infarto agudo del miocardio, requiriendo el establecimiento de sistemas de atención pre e intrahospitalaria, precoz y organizada con el objeto de aplicar los tratamientos correspondientes en el menor lapso posible y así salvar el mayor número de vidas.

Por otra parte, además de su efecto sobre mortalidad, la enfermedad cerebrovascular ocasiona múltiples incapacidades y así, en Estados Unidos de Norteamérica, para 1995, existían 3 millones de sobrevivientes de esta patología, de los cuales la

1/2 permanecían con hemiparesia residual, 1/3 estaban clínicamente deprimidos, 1/4 imposibilitados para caminar y 1/6 se mantenían afásicos. Más recientemente, se estimó que de 4,4 millones de sobrevivientes, 70 % no habían podido regresar al mercado laboral aún 7 años después de sufrido el ictus agudo, de tal manera, que esta afección además produce un importante impacto sobre la economía, al alejar del mercado de trabajo a personas en edad productiva, por lo cual podemos afirmar que su costo social y humano es muy elevado (3,4).

En este orden de ideas, surge la necesidad de implementar programas que permitan un manejo racional de los casos, incluyendo: a. diagnóstico precoz del proceso, b. limitación de las consecuencias neurológicas, c. prevención y tratamiento de sus complicaciones, d. modificación de los factores de riesgo (prevención secundaria), e. rehabilitación efectiva.

Isquemia cerebral

En condiciones normales, el metabolismo energético cerebral se mantiene en estrecha relación con el flujo sanguíneo, mediante un proceso dinámico a través de la barrera hematoencefálica, pudiendo distinguirse 3 niveles de necesidades energéticas:

1. Nivel mínimo, absolutamente imprescindible para mantener la estructura celular, en cuya ausencia se produce un daño neuronal irreversible que conduce a la muerte celular.
2. Nivel intermedio, necesario para obtener la energía indispensable para mantener los gradientes de concentración iónica.

*Trabajo presentado en la Academia Nacional de Medicina en la Sesión del 14 de agosto de 2003.

3. nivel normal, que proporciona la energía necesaria para realizar la función celular (5).

Por otra parte, la barrera hematoencefálica es altamente selectiva y limita la transferencia de sustancias desde la sangre al cerebro, tanto para elementos nocivos como para los substratos del metabolismo energético, de tal manera, que se requiere un estrecho y permanente acoplamiento entre perfusión, metabolismo energético y función, para mantener viable el tejido neuronal (5).

Cuando ocurre la oclusión aguda de una arteria cerebral, el tejido neuronal sometido a isquemia sufre dos tipos de daño: uno inmediato y uno tardío. En el primer caso, el daño es irreversible y ocurre en el tejido circundante al vaso ocluido, donde el flujo sanguíneo ha desaparecido, lo cual conduce a la generación de radicales libres y excitotoxinas como glutamato, citoquinas citotóxicas y calcio, que producen daños irreversibles en la estructura celular caracterizados por hinchazón de las mitocondrias y el núcleo, disolución de las organelas y condensación de la cromatina alrededor del núcleo, para finalizar con la ruptura de las membranas citoplásmica y nuclear y la degradación del ácido desoxyrribonucleico (ADN). Como consecuencia de este proceso patológico se produce un área central de infarto denominada “core” o núcleo isquémico, en la cual las neuronas más severamente comprometidas por la anoxia, mueren a través de un mecanismo de necrosis celular, que se cumple en corto período, por lo que resulta muy difícil de tratar (6,8).

El otro tipo de lesión, corresponde al área que rodea al núcleo isquémico, denominada “zona de penumbra” (9,10), donde el flujo sanguíneo ha descendido a niveles críticos alrededor de 15 a 20 cm³/100 g de tejido/minuto. En ella se suceden una serie de fenómenos de tipo metabólico, aún reversibles, dependiendo de la magnitud en la reducción del flujo sanguíneo cerebral, su distribución global y focal y su duración. Este proceso de muerte celular activa, implica un programa de autodestrucción celular y se ha denominado, apoptosis o muerte celular programada (11). A diferencia de la necrosis, que siempre es patológica, la apoptosis puede ser fisiológica, en cuyo caso se desencadena para destruir células envejecidas y aberrante, cuando ocurre en el curso de enfermedades agudas o crónicas, originando la muerte de células que no han sido severamente afectadas por el mecanismo ofensor (6).

En este último caso, como acontece en la isquemia cerebral, se produce una cascada bioquímica que activa un grupo de proteasas cisteína dependientes, conocidas como caspasas, que requieren calcio para su activación, cuya acción fundamental es destruir moléculas indispensables para la supervivencia celular e iniciar la mediación de un programa de suicidio neuronal, caracterizado por una serie de sucesivas alteraciones en el interior del citoplasma y el núcleo, que terminan con la desintegración del ADN en “cuerpos apoptóticos” (12).

Estas caspasas, existen como precursores latentes y se activan bajo una señal de muerte celular, mediada por diversas sustancias como el factor de necrosis tumoral alfa y constituyen las caspasas “iniciadoras”, que a su vez activan a otro grupo que se encarga de ejecutar el proceso mediante la destrucción de substratos celulares claves y la activación de la maquinaria que degrada el ADN, por lo cual reciben el nombre de caspasas ejecutoras (13-15).

La participación del sistema de caspasas ha sido demostrada en diversas afecciones neurológicas agudas y crónicas, tales como esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Huntington (16,17) y existen evidencias de su papel en la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y en la demencia asociada con el virus de inmunodeficiencia humana (18-20); sin embargo, su activación fue documentada por vez primera en la isquemia cerebral (21).

En esta patología existe un patrón combinado de muerte celular por necrosis y apoptosis. La primera, que se desarrolla en el núcleo isquémico, se caracteriza por una disminución crítica del flujo sanguíneo cerebral por debajo de 25 % del valor normal y una suspensión abrupta de la suplencia energética debido a la severa hipoxia y por consiguiente evoluciona al colapso y muerte celular aguda, debido a que la depleción de energía conduce a un metabolismo anaeróbico con acumulación de ácido láctico, acidosis, además de las alteraciones que ocurren en los gradientes iónicos y en la membrana celular con liberación de aminoácidos excitatorios, apertura de los canales de calcio, que permiten la penetración del ion y la consecuente activación de enzimas destructoras celulares, liberación de ácido araquidónico, radicales libres e inicio de una cascada inflamatoria que induce además un proceso de quimiotaxis por parte de neutrófilos, macrófagos y plaquetas que producen oclusión microvascular, empeorando el fenómeno isquémico

(8,22).

En la zona de penumbra la hipoxia no es tan acentuada, ya que los vasos colaterales proporcionan sangre oxigenada, manteniéndose el flujo sanguíneo entre 25 % a 50 % del valor normal, lo cual es suficiente para mantener la viabilidad tisular por varias horas. De tal manera, que debe alcanzarse un umbral crítico de injuria y prolongados períodos de moderada isquemia para que se active la cascada de las caspasas y con ello, se facilite el desarrollo de procesos retardados como la inflamación y la muerte celular programada, ocurriendo entonces una etapa de disfunción antes que suceda la muerte celular. Esta situación ofrece un período útil de varias horas para el rescate de las neuronas en el área de penumbra isquémica, posibilitando así, la reversión del déficit neurológico inicial y la preservación de tejido cerebral (9,23-25).

Tratamiento de la isquemia cerebral

Desde el punto de vista terapéutico existen actualmente dos estrategias fundamentales para disminuir las consecuencias neurológicas de la isquemia aguda: 1. Limitación del insulto isquémico mediante una rápida reperfusión (enfoque vascular), 2. Interferencia con la cascada patobioquímica que conduce al daño neuronal (enfoque celular) (26).

La posible aplicación de estos medios de tratamiento ha conducido al concepto de ventana terapéutica, la cual se refiere al período de tiempo en el cual estas terapias puedan ser eficaces. Su aplicación y más aún su éxito, dependerá de la existencia de tejido funcionalmente afectado pero aún viable y potencialmente salvable (27).

Este período incluye:

1. Ventana de reperfusión: referido al período útil para la restauración del flujo sanguíneo cerebral y por consiguiente, para la recuperación total de la función neurológica. Es un lapso corto, de aproximadamente 3 horas durante las cuales la utilización de medidas de reperfusión con agentes trombolíticos, ha demostrado ser efectiva, de acuerdo a los hallazgos del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group*, quienes emplearon el activador del plasminógeno tisular (Alteplase), con el objeto de producir la recanalización del vaso ocluido (28).
2. Ventana de neutroprotección: es el período durante el cual una medida neuroprotectora puede

reducir o impedir el daño ocasionado por la isquemia cerebral o por la reperfusión tardía en el área de penumbra isquémica. Es de mayor duración que la ventana de reperfusión, particularmente para los fenómenos de inflamación y apoptosis, que se suceden más tardíamente (23,29).

En sus primeras etapas la reperfusión por trombólisis resultó altamente prometedora en el tratamiento de la isquemia cerebral aguda, pero los análisis críticos posteriores han venido introduciendo una serie de interrogantes acerca de los elementos que limitan su utilización (30-32). En primer lugar es necesario señalar, que aún en los países altamente industrializados, este procedimiento es accesible a sólo un 10 % de los pacientes que padecen una trombosis arterial cerebral debido a sus altos costos y en Estados Unidos, sólo 1 % a 2 % de los enfermos con accidente cerebrovascular isquémico recibe el tratamiento porque la mayoría solicita asistencia después de las 3 horas de ocurrido el evento. Las limitaciones en la utilización de trombólisis por vía intraarterial son aún mayores, puesto que se requiere un servicio de hemodinamia o neurorradiología intervencionista para su cumplimiento, lo cual eleva aún más los gastos operativos y restringe su accesibilidad. Por otra parte, como este tipo de tratamiento está destinado a personas con menos de 3 horas de iniciada la enfermedad, de antemano excluye a aquellos que hayan traspasado su umbral terapéutico (33).

La complejidad de las funciones cerebrales establece en las primeras horas otro punto controversial, como lo es la definición de infarto lacunar e infarto hemisférico, puesto que las técnicas de neuroimagen disponibles, usualmente hacen esta diferenciación luego de transcurridas algunas horas de iniciado el proceso isquémico y este hecho, resulta de extraordinaria importancia si consideramos que la laguna no requiere acción trombolítica, ya que su aparición no obedece a mecanismos de trombosis cerebral sino más bien a necrosis fibrinoide (34,35). Igualmente, otro aspecto contradictorio lo representa la definición temporal de los ataques isquémicos, particularmente en lo concerniente a los eventos transitorios, cuyo diagnóstico se establece una vez que han transcurrido 24 horas de evolución, por lo cual pudieran ser objeto de trombólisis innecesarias o por el contrario, ser descartados tempranamente de esta posibilidad terapéutica porque ocurra la

rápida reversión de los síntomas y luego, la resonancia magnética revele la existencia de un infarto cerebral (36).

Finalmente, es necesario señalar que una óptima evaluación pretrombólisis debería establecer la viabilidad del tejido cerebral bajo hipoperfusión, es decir, debería precisar cuanto corresponde a tejido completamente infartado y cuanto a penumbra isquémica, para anticipar la posibilidad de reversibilidad de la isquemia y la aparición de hemorragia posttrombólisis, lo cual sólo será posible cuando se apliquen de manera rutinaria los estudios de resonancia magnética por difusión y perfusión (36). En otro contexto, la estimación actual de la ventana terapéutica para reperfusión se basa en un criterio temporal absolutamente rígido, en función de los hallazgos experimentales y de los estudios de trombólisis. Sin embargo, es necesario considerar que ese período crítico para la recuperación potencial del área isquémica, dependerá del grado de flujo colateral pre-existente y del estado metabólico del tejido; de tal manera, que con los criterios actuales probablemente habrá muchos casos recuperables que serán descartados para terapia trombolítica por haber sobrepasado la ventana estimada en 3 horas, error éste que sólo podrá ser solventado con estudios de perfusión que establezcan el estado del flujo sanguíneo cerebral.

Neuroprotección

A pesar del entusiasmo que han despertado las posibilidades terapéuticas antes señaladas, la investigación en este campo no se ha detenido y en los últimos años, mediante la producción experimental del infarto cerebral en diversos animales de laboratorio y mediante la aplicación de la biología molecular, se ha podido determinar una serie de eventos bioquímicos que se suceden en una secuencia definida, integrando lo que se ha conocido con el término de cascada isquémica, que van desde la disminución de la producción de energía en las neuronas hasta la muerte celular y de allí, ha surgido la posibilidad de intervención farmacológica en esos diferentes estadios bioquímicos, con el objeto de preservar tejido cerebral mediante la recuperación de aquellas neuronas que aún conservan su viabilidad y por tanto, tienen posibilidad de ser rescatadas (37).

En este orden de ideas, se ha establecido el concepto de neuroprotección, que se refiere al conjunto de medidas terapéuticas destinadas a

prevenir o limitar la lesión del tejido cerebral que ocurre en zonas con flujo sanguíneo disminuido, interfiriendo con uno o más componentes de la cascada bioquímica que se desencadena tras una isquemia aguda.

En esta cascada de procesos bioquímicos, se establece una interacción entre neuronas, astrocitos, fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales con los elementos formes de la sangre que conducen finalmente a la muerte celular (38,39). Sin embargo, estos fenómenos que se suceden en el área de penumbra isquémica si bien son de carácter progresivo, también pueden ser prevenidos porque aun cuando la función neuronal eléctrica está abolida, el metabolismo energético está preservado y las neuronas se mantienen viables hasta que la producción de trifosfato de adenosina (ATP) cae por debajo del 50 % del valor normal (40). La duración de la ventana terapéutica para la zona de penumbra está determinada por una conjunción de factores, entre los cuales podemos citar la severidad de la isquemia, la capacidad funcional de las colaterales y el flujo que ellas aporten, la vulnerabilidad selectiva del tejido neuronal afectado y la presencia de factores sistémicos que puedan contribuir al empeoramiento de la situación hipóxica y metabólica como la glicemia, la presión arterial y la temperatura corporal (41). Por otra parte, se ha demostrado que existen factores que favorecen la recuperación de las funciones neurológicas, luego de períodos prolongados de isquemia, tales como la edad, el sexo y la tolerancia a isquemia de repetición. Así, los niños tienen mayor resistencia a la anoxia, al igual que las mujeres, en quienes se ha invocado el papel protector de los estrógenos (42,43).

En este mismo contexto, los estudios de intervención sobre factores de riesgo cardiovascular han demostrado disminución de la frecuencia de afecciones isquémicas cerebrales, en pacientes a quienes se les ha modificado dichos factores y de allí ha surgido el concepto de neuroprotección profiláctica. Esta se refiere a la prevención de ictus en sujetos con enfermedades predisponentes como hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, hiperlipidemias, cardiopatías embolígenas, uso de drogas y enfermedades pre-existentes (44-48), incluyendo el mantenimiento de dichas medidas en forma ininterrumpida, tanto en los enfermos que no han sufrido el ictus, como en aquellos que han padecido alguna forma de lesión isquémica.

En las últimas dos décadas, se han venido

investigando una gran cantidad de fármacos que interfieren con las reacciones de la cascada isquémica, los cuales han mostrado ser muy efectivos en los modelos experimentales (49) y por esta razón también se ha establecido el concepto de neuroprotección durante el ictus, la cual puede realizarse a través de medidas farmacológicas y no farmacológicas.

En este contexto, se han empleado numerosos medicamentos con diferentes niveles de acción. Sin embargo, muchos de ellos, fueron tempranamente descartados por sus importantes efectos tóxicos, mientras que otros lo han sido porque su acción en humanos no ha sido todo lo alentadora que fue en animales. Esto ha ocurrido con los bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas de glutamato y de receptores NMDA y AMPA, que fueron utilizados basándose en que la isquemia sostenida produce elevación del calcio intracelular y de su actividad en las terminales presinápticas, con liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato en concentraciones ocho veces mayores, durante tan sólo 10 minutos de isquemia (50).

Entre el grupo de bloqueantes de canales de calcio, la nimodipina ha demostrado ser de utilidad en la prevención del vasoespasma que se produce en la hemorragia subaracnoidea. Pero en la isquemia cerebral aguda, usado por vía parenteral, produce, importante reducción del flujo sanguíneo cerebral debido a su efecto hipotensor, por lo cual no tiene actualmente ninguna indicación durante este evento patológico y empleada por vía oral no tiene efecto (51,52).

Igual situación se ha planteado con agonistas GABA, antagonistas de radicales libres, anticuerpos contra moléculas de adhesión, citicolina, gangliósidos y agentes que limitan la excitabilidad neuronal como el lubeluzole, los cuales han resultado inefectivos en la fase 3 de las investigaciones (53-55). Existen numerosas razones que pueden explicar este fracaso tales como retardo en la iniciación del tratamiento, dosis inadecuadas, incompleta penetración del fármaco, efectos adversos, administración por corto tiempo, utilización de drogas cuyo mecanismo de acción no se corresponde con la situación fisiopatológica imperante durante la injuria cerebral e incluso incorrecta selección de los casos estudiados y manejo inadecuado de los protocolos de investigación. Por otra parte, resulta difícil extrapolar información desde los modelos experimentales para ser aplicada en patología humana,

puesto que los primeros son modelos homogéneos, mientras que en el terreno clínico priva la heterogeneidad determinada por los diferentes tipos de ictus, distintos territorios vasculares y grados de circulación colateral, que establecen condiciones variables para cada caso en particular (56,57).

Las metas fundamentales del tratamiento en la isquemia cerebral consisten en la restauración, tan pronto como sea posible, del flujo sanguíneo cerebral y la protección de las neuronas mediante la interrupción o el enlentecimiento de la cascada isquémica. La ausencia de un fármaco neuroprotector ideal que permita bloquear efectivamente los eventos isquémicos, ha conducido a los investigadores a la búsqueda de los distintos factores que pudieran contribuir al empeoramiento de la situación hipóxica o a la perpetuación de los mecanismos de injuria cerebral, con el objeto de desarrollar intervenciones terapéuticas para su control. En este orden de ideas, la meta de estas acciones es la preservación del tejido cerebral y para ello, recientemente R.N. Auer (58) ha propuesto 5 medidas fisiológicas para mitigar el daño cerebral producido por la isquemia: 1. hiperoxemia arterial, 2. control adecuado de presión arterial, 3. control de glicemia y uso de insulina, 4. hipotermia, 5. uso de magnesio.

Oxigenación y vía aérea

Cuando el paciente es ingresado, resulta obligatoria la evaluación de su vía aérea, investigando la presencia de cuerpos extraños y su habilidad para manejar las secreciones; deben realizarse las maniobras necesarias para mantener una adecuada ventilación, incluyendo la intubación orotraqueal. Deben evaluarse los gases arteriales y administrar oxígeno, para mantener una saturación de por lo menos 95 % (58), ya que la hipoxia empeora la evolución de la isquemia. Por otra parte, es necesario tener en cuenta, que la aparición de convulsiones compromete la oxigenación del paciente y por ello, deben ser rápidamente manejadas en la misma forma que cualquier otra convulsión, mediante la administración de fenitoína e incrementando el aporte de oxígeno. Se observan en 5 % de los pacientes y usualmente, están asociadas a infartos cerebrales de gran tamaño. Para algunos autores resulta recomendable la hiperoxigenación del paciente, sin embargo, los beneficios de esta medida requieren comprobación.

Estado cardiocirculatorio

La evaluación de la circulación debe incluir tensión arterial, frecuencia del pulso y presencia de arritmias. Numerosos estudios han demostrado que durante las primeras horas que siguen a la isquemia cerebral, es común la elevación de los valores de la tensión arterial, la cual descenderá a los niveles preexistentes en forma espontánea durante los días sucesivos y el descenso será mayor cuantos más altos fueron los niveles iniciales (59).

Diversos trabajos en animales de experimentación han demostrado una relación directa entre el tamaño del infarto y los valores de tensión arterial, de tal manera, que el descenso de la presión arterial incrementa la extensión de la zona infartada y en humanos, los estudios clínicos revelan que la hipotensión ocasiona una disminución del flujo sanguíneo cerebral en el área lesionada, lo cual empeorará la situación de la zona de penumbra. Como durante la isquemia la autorregulación cerebral se encuentra comprometida e incluso anulada y puede persistir por varias semanas en caso de oclusión prolongada (60-62), la perfusión en las áreas isquémicas está directamente relacionada a los valores de la presión arterial media. Por ello en hipertensos crónicos niveles aparentemente normales de tensión arterial pueden constituir realmente hipotensión.

En este contexto, se aconseja no tratar agresivamente la hipertensión arterial durante las primeras 48 horas de evolución del ictus y en todo caso, de acuerdo a los criterios establecidos por "The American Heart Association" (63) y "The National Stroke Association" (64) sólo debe administrarse tratamiento agudo si la tensión sistólica es mayor de 220 mmHg, la diastólica mayor de 120 mmHg o la presión arterial media mayor de 130 mmHg. Si hay hemorragia cerebral concomitante, cuando se va a emplear terapia trombolítica, la tensión arterial debe mantenerse en un nivel máximo de 180/110 mmHg. Si el paciente presenta en forma simultánea una lesión de órgano blanco sintomática, como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, disección aórtica, encefalopatía hipertensiva y en todo caso, la presión arterial media no debe ser descendida más allá de 20 mm. Debe mantenerse presente, que la elevación de la cabeza del enfermo a 30-45 grados, puede disminuir las cifras tensionales por reducción de la presión intracraneal y que la normalización de la tensión debe lograrse progresivamente en varios

días (65,66).

En el curso evolutivo de la isquemia cerebral ocurre un incremento del tono simpático, de la liberación de catecolaminas cerebrales y un descenso de la actividad parasimpático. En consecuencia, es factible que ocurran arritmias cardíacas que deben ser tratadas prontamente, particularmente cuando ocasionan compromiso hemodinámico. Estas alteraciones son más frecuentes en aquellos accidentes cerebrovasculares que comprometen la ínsula; en cuyo caso puede aparecer intervalo QT prolongado, contracciones prematuras ventriculares, anormalidades en el ST, fibrilación atrial. La hiperactividad simpática no sólo incrementa el riesgo de arritmias cardíacas, sino que también favorece la muerte temprana en la isquemia cerebral y además, el infarto insular es un predictor independiente de elevada mortalidad a 4 años. En algunos enfermos, puede incluso ocurrir infarto de miocardio y edema agudo pulmonar, por lo cual la evaluación electrocardiográfica y el monitoreo cardíaco resultan obligatorios y de extraordinario valor en el manejo de estos pacientes (67,68).

Glicemia

En condiciones de hipoxia e isquemia, el tejido cerebral es mucho más vulnerable a las alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas que en condiciones normales y en efecto, en diversos estudios se ha encontrado una fuerte asociación entre la presencia de hiperglicemia y el incremento de la morbimortalidad. La influencia negativa de la glucosa, está relacionada con la perpetuación del metabolismo anaeróbico en la zona lesionada y la consiguiente producción de ácido láctico, que conduce a una intensa acidosis celular y edema cerebral, de tal manera, que los niveles elevados de glicemia constituyen un factor predictivo independiente de mal pronóstico en los pacientes con isquemia cerebral aguda, sin relación con la gravedad del ictus y la existencia de otros factores de riesgo cardiovascular (69,70).

Por otra parte, los estudios de reperfusión en animales han mostrado una estrecha correlación entre los valores de glicemia plasmática y la transformación hemorrágica del área isquémica (71). En un estudio sobre pacientes tratados con trombólisis por rt-PA, se evidenció una fuerte relación entre la glicemia basal o los antecedentes de diabetes mellitus y la aparición de hemorragia intracerebral relacionada con el proceso de reperfusión por rt-PA,

independientemente de la gravedad del accidente cerebrovascular (72). En este contexto, resulta obvio contraindicar el uso de soluciones glucosadas en la isquemia cerebral y sustituirlas por soluciones salinas. La insulina administrada para tratar la hiperglicemia, actúa como agente neuroprotector a través del descenso de los valores de glucosa y mediante una interacción con el tejido isquémico, de tal manera, que la meta en accidente cerebrovascular debe ser mantener la euglicemia.

Hipertermia

La elevación de la temperatura corporal y por ende de la temperatura cerebral, produce empeoramiento de la isquemia neuronal y está asociada a un incremento en su severidad, al aumento del tamaño del infarto, de la mortalidad y a un agravamiento del pronóstico. Por cada grado de elevación de la temperatura corporal el riesgo de mal pronóstico se incrementa por un factor de 2,2 (73) y se ha demostrado que la hipertermia favorece respuestas inflamatorias nocivas, incrementa la lactacidosis y acelera la muerte neuronal (74), particularmente durante las primeras 24 horas de evolución; de tal manera, que la fiebre de cualquier grado debe ser tratada con antipiréticos y su causa debe ser investigada.

Considerando que la elevación de la temperatura afecta la sobrevivencia neuronal en el área de penumbra, se ha estudiado el efecto de la hipotermia en su evolución y se ha encontrado una reducción de la tasa metabólica cerebral, disminución de la acumulación de lactatos inducida por la isquemia, atenuación de la liberación de aminoácidos excitotóxicos y de la producción de radicales libres (75).

Desde el punto de vista clínico, se ha observado que la hipotermia tiene un efecto supresor contra el edema cerebral, además de mantener una significativa correlación con los valores de presión intracraneal (76). Por otra parte, existen evidencias que muestran una franca disminución de la expresión del sistema de caspasas y específicamente de la caspasa 3 y de la fragmentación del ADN en ratas hipotérmicas cuando se compara con los resultados obtenidos en ratas normotérmicas (77).

Uso de magnesio

Investigaciones tendientes a buscar medios terapéuticos tempranamente sobre los mecanismos

implicados en la isquemia cerebral, han destacado los beneficios del empleo precoz del sulfato de magnesio como una alternativa potencial. Trabajos recientes han reportado que 25 % de los pacientes tratados con 4 g de Mg intravenoso dentro de las primeras horas del comienzo de los síntomas, seguido por 16 g distribuidos en dosis divididas en las 24 horas siguientes, han experimentado una dramática mejoría con recuperación de los síntomas relacionados con el proceso neurológico y actualmente, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos conduce un extenso programa en el cual se aspira incluir 1 250 pacientes en un estudio doble ciego, para evaluar este fármaco. El mecanismo exacto de acción de este ion no ha sido precisado, pero se especula que pudiera producir beneficios a través del incremento del flujo sanguíneo cerebral, acción antivasoconstrictora, antagonismo de la entrada de calcio intracelular e incluso, facilitar la recuperación de funciones celulares magnesio-dependientes tales como los niveles de ATP y síntesis proteica (78).

En estudios anteriores se ha demostrado además una disminución significativa de las secuelas incapacitantes y una menor morbimortalidad, con nulos efectos colaterales (79,80).

Investigaciones recientes

La demostración del proceso de apoptosis en la fisiopatología de diferentes enfermedades neurológicas y la comprobación de mecanismos inhibitorios del mismo, a través del bloqueo del sistema de las caspasas, ha conducido a los investigadores a la búsqueda de sustancias que puedan ser aplicadas en humanos, con el objeto de impedir la muerte celular programada de las neuronas, mediante la interacción con los moduladores que la rigen. En este orden de ideas, se conoce que el inhibidor neuronal de apoptosis y el inhibidor ligado al cromosoma X son proteínas presentes en las neuronas, que bloquean directamente la actividad de la caspasa 3 y las protegen de la injuria isquémica (13,81,82).

En este mismo sentido, se ha observado que el empleo de minociclina ha producido un efecto neuroprotector a través de la inhibición de la sobreexpresión de óxido nítrico inducido por la isquemia, de la caspasa 1 y de la microglia reactiva. El mecanismo de acción de la droga se cumple por inhibición directa de la liberación de citocromo c, y secundariamente, el inhibe la cascada

relacionada con la muerte celular y en particular, la activación de la caspasa 3 (83,84). Actualmente, la droga está siendo evaluada en varias afecciones del sistema nervioso.

Por otra parte, se ha comprobado que la muerte de una célula afecta la dinámica de la muerte en las células vecinas, mediante la liberación de diversos factores durante la fase activa del proceso e incluso cuando éste ha concluido. Así, durante la isquemia celular la neurona expuesta al fenómeno hipóxico severo desencadena la cascada de muerte celular y libera interleukina IB, factor de necrosis tumoral alfa y radicales libres que intervienen en su propia desaparición y afectan las neuronas vecinas isquémicas, de tal manera, que una célula expuesta a un insulto isquémico subletal, puede ser conducida a la muerte bajo la acción de los factores tóxicos que han difundido desde las neuronas moribundas circundantes. Este fenómeno que ha sido conocido como “apoptosis contagiosa” o “efecto kindergarten”, resulta de extraordinario interés clínico, puesto que el empleo de un inhibidor efectivo de apoptosis no sólo enlentecería o prevendría la muerte celular de una neurona en particular, sino que, también protegería a las células circundantes de los efectos tóxicos derivados de la cascada iniciada en ellas (16).

Para concluir es necesario señalar, que el futuro tratamiento de la isquemia cerebral aguda, además de la profundización de los procesos de prevención, debe incluir la politerapia neuroprotectora mediante el empleo de agentes con mecanismos complementarios y el uso de terapias restauradoras que permitan la recuperación neuronal a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Morgenstern LB, Staub L, Chan W, Wein TH, Bartholomew LK, King M, et al. Improving delivery of acute stroke therapy. The TLL Temple Foundation Stroke Project. *Stroke* 2002;33(1):160-166.
2. Cinnamon J, Viroslav AB, Dorey J. CT and MRI Diagnosis of Cerebrovascular Disease: Going beyond the pixels. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 1995;16(3):221-236.
3. Post-Stroke Rehabilitation Guideline Panel. Post stroke rehabilitation: Clinical Practice Guidelines N° 16. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1995. AHCPR publication 95-0662.

4. American Heart Association. 2 000 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, TX: American Heart Association; 1999:13-14
5. Ezpeleta D. Neuroquímica de la isquemia cerebral, excitotoxicidad, neuroprotección y futuro de los inhibidores de calpaína en <http://www.infodoctor.org/neuro/art16.htm>
5. Friedlander RM. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases. *New Engl J Med* 2003;348(14):1365-1375.
6. Martin LJ. Neuronal cell death in nervous system development, disease and injury. *Int J Mol Med* 2001;7:455-478.
7. Charriaut-Marlangue C, Margail I, Represa A, Popovici T, Plotkine M, Ben-Ari Y. Apoptosis and necrosis after irreversible focal ischemia: An in situ DNA fragmentation analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996;16:186-194.
8. Heiss WD, Graf R. The ischemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 1994;7:11-19.
9. Astrup J, Seisjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: The ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725.
10. Schwartz LM, Osborne B. Programmed cell death, apoptosis and killer genes. *Immunol Today* 1993;14:582-590.
11. Zipfel GJ, Lee JM, Choi DW. Reducing, calcium, overload in the ischemic brain. *N Engl J Med* 1999;341(20):1543-1544.
12. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000;407:770-776.
13. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol Cell* 2002;9:459-470.
14. Sakahira H, Enari M, Nagata S. Cleavage of CAD inhibitor in CAD activation and DNA degradation during apoptosis. *Nature* 1998;391:96-99.
15. Chen M, Ona VO, Li M. Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 2000;6:797-801.
16. LI M, Ona VO, Guegan C. Functional role of caspase-1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model. *Science* 2000;288:335-339.
17. Gervais FG, Xu D, Robertson GS. Involvement of caspases in proteolytic cleavage of Alzheimer’s amyloid-beta precursor protein and amyloidogenic A beta peptide formation. *Cell* 1999;97:395-406.
18. Klivenyi P, Andreassen O, Ferrante RJ, Schleicher JR Jr, Friedlander RM, Beal MF. Transgenic mice

- expressing a dominant negative mutant interleukina-1 beta converting enzyme show resistance to MPTP neurotoxicity. *Neuroreport* 1999;10:635-638.
19. Rowland LP, Schneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:1688-1700.
 20. Friedlander RM, Gagliardini V, Hara H. Expression of a dominant negative mutant of interleukin-1 beta converting enzyme in a transgenic mice prevents neuronal cell death induced by trophic factor withdrawal and ischemic brain injury. *J Exp Med* 1997;185:933-940.
 21. Benchoua A, Guegan C, Couriad C, Hosseini H, Sampaio N, Morin D, et al. Specific caspase pathways are activated in the two stages of cerebral infarction. *J Neurosci* 2001;21:7127-7134.
 22. DE Graba TJ. The role of inflammation after acute stroke: Utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology* 1998;(Suppl 3)51:62-68.
 23. Lees KR. Does neuroprotection improve stroke outcome? *Lancet* 1998;351:1447-1448.
 24. Baron JC, Von Kummer R, Del Zoppo GJ. Treatment of acute ischemic stroke: Challenging the concept of a rigid and universal time window. *Stroke* 1995;26:2219-2221.
 25. Choi DW. Ischemia-induced neural apoptosis. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:667-672.
 26. Heiss WD, Thiel A, Grond M, Graf R. Which targets are relevant for therapy of acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:1486-1489.
 27. Sánchez-López J, Ortega L. Neuroprotección. Nuevas perspectivas en el tratamiento del ictus isquémico. Jornada Virtual 40 Aniversario de la Fundación del Instituto de Neurología y Neurocirugía en <http://www.cencomed.sld.cu/neuro4/conferencia.htm>
 28. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
 29. Barinaga M. Stroke-damaged neurons by commit cellular suicide. *Science* 1998;281:1302-1304.
 30. Brott T. Controversies in neurology. Tissue plasminogen activator should not be used in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1996;53:1305-1306.
 31. Riggs JE. Controversies in neurology. Tissue-type plasminogen activator should not be used in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1996;53:1306-1308.
 32. Hachinski W. Controversies in neurology. Tissue plasminogen activator should not be used in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 1996;53:1308.
 33. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Chest* 2001;119(1 Suppl):300-320.
 34. Castillo M. Prethrombolysis brain imaging: Trends and controversies. *Am J Neuroradiol* 1997;18:1830-1834.
 35. Rydberg J, Hammond C, Grimm R. Initial clinical experience in MR imaging of the brain with a fast fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence. *Radiology* 1994;193:173-180.
 36. Toshihiro U, William TC, Msee JRS. Value of perfusion imaging in the management of acute ischemic stroke. *Appl Radiol* 2001;30(9):21-24.
 37. Hickenbottom SL, Grotta J. Neuroprotective therapy. *Semin Neurol* 1998;18:485-492.
 38. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 1996;71:281-297.
 39. Rothwell NJ, Loddick SA, Stroemer P. Interleukins and cerebral ischemia. *Int Rev Neurobiol* 1997;40:281-298.
 40. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med* 2000;36:483-506.
 41. Touzani O, Roussel S, MacKenize E. The ischaemic penumbra. *Current Opinion Neurol* 2001;14:83-88.
 42. May DE, Pazara KE, Linseman KL. Sex differences in postischemia neuronal necrosis in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:292-299.
 43. Kirino T, Tsujita Y, Tamura A. Induced tolerance to ischemia in servil hippocampal neurons. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:299-304.
 43. Mikhailidis DP, Wierzbicki S. The greek, atorvastatin and coronary, heart-disease, evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18(4)215-219.
 44. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Warfarin versus aspirin for prevention on thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke prevention in atrial fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-691.
 45. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepseli TD, Wiess NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 1997;277:739-745.
 46. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O'Leary DH, Price TR, for the CHS Collaborative Research Group. Short term predictors of incident stroke in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1479-1486.
 47. Furberq CD. Natural statins and stroke risk. Editorial. *Circulation* 1999;99:185-188.
 48. Goldstein LB, Adams R, Becker K. Primary prevention of ischemic stroke: A statement for health care professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280-299.

NEUROPROTECCIÓN

49. Albers GW. Recent advances in stroke treatment and prevention. *J Am Geriatrics Soc* 1999;47(8):1019-1022.
50. Benveniste H, Drejer J, Schousboe A, Diemer NH. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1984;43(5):1369-1374.
51. Wahlgrenk NG, MacMahon DG, De Keyser J, Indredavik B, Ryman T. for the Inwest Study Group. Intravenous nimodipine West European stroke trial of the nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Disease* 1994;4:204-210.
52. Infeld B, Davis SM, Donnan GA, Yasaka M, Lichtensteins M, Mitchell PJ, et al. Nimodipme and perfussion changes after stroke. *Strok* 1999;30:1417-1423.
53. Neuroprotection as inicial therapy in acute stroke: Third Report of an Ad Hoc Consensus Group Meeting: The European Ad Hoc Consensus Group. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:59-72.
54. Devuyst G, Bogousslavsky J. Clinical trial update: Neuroprotection against acute ischaemic stroke. *Current Opin Neurol* 1999;12:73-79.
55. Warach S, Pettigrew C, Dashe, JF, Pullicino P, Lefkowitz DM, Sabounjian L, et al. Effect of citicoline on ischemic lesions as measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2000;48:713-722.
56. Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature* 1999;399:Suppl:A7-A14.
57. Fisher M, Bogousslavsky J. Further evolution toward effective therapy for acute ischemic stroke. *JAMA* 1998;279:1298-1303.
58. Auer RN. Non -pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:271-282.
59. Powers W. Acute hipertension after stroke. The scientific basis for treatment decisions. Editorial. *Neurology* 1993;43:461-467.
60. Zhu CZ, Auer RN. Graded hypotension and MCA occlusion duration: Effect in 77 transient focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995;15(6):980-988.
61. Lisk DR, Grotta JC, Lamki LM. Hypertension be treated after acute stroke? A randomized controlled trial using single-photon emission computer tomography. *Arch Neurol* 1993;150:855-862.
62. Skinhoj E, Hoedt-Rasmusse K, Paulson OB, Lassen NA. Regional cerebral flow and its autoregulation in patients with transient focal cerebral ischemic attacks. *Neurology* 1970;20:485-493.
63. Adams HP JR, Brott TG, Crowell RM. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-1914.
64. McDowell FH, Brott TG, Goldstein M. Stroke: The first hours, emergency evaluation and treatment. National Stroke Association Consensus Statement. *Stroke Clinical Update (Special edition)* 1997:1-14.
65. Brott T, Lu M, Kothari R. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Stroke* 1998;29:1504-1509.
66. Brott T, Bogoulavssky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2000;343(10):710-722.
67. Algra A, Gates PC, Fox AJ, Hachinski V, Barnett H, North American symptomatic carotid endarterectomy trial group. Side of brain infarction and long term risk of sudden death in patients with symptomatic carotid disease. *Stroke* 2003;34:2871-2875.
68. Dimant J, Grob D. Electrocardiographic changes and myocardial damage in patients with acute cerebrovascular accidents. *Stroke* 1977;8:448-455.
69. Wass CT, Lanier WL. Glucosa modulation of ischemic brain injury: Review and clinical recommendations. *Mayo Clinic Proc* 1996;71:801-812.
70. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology* 1999; 52(2):280-284.
71. Kawai N, Keep RF, Betz AL. Hyperglycemia and the vascular effects of 7 cerebral ischemia. *Stroke* 1997;28:149.
72. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:34.
73. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM. Body temperature in acute stroke: Relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet* 1996;347:422-425.
74. Maher J, Hachinski V. Hypothermia as a potential treatment for cerebral ischemia. *Cerebrovasc Brain Metabol Rev* 1993;5:277-300.
75. Busto R, Dietrich WD, Globus MYT, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in inraischemic brain temperature critically determine the extent of ischaemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:729-738.
76. Kurokawa Y, Kano H, Yonemasu Y. Brain hypothermia relieves severe brain swelling following acute major cerebral artery occlusion. *Neurol Med Chir* 2001;41:53-62.

77. Phaniti PB, Yoshida Y, Santana A. Mild hypothermia mitigates postischemia neuronal death following focal cerebral ischemia in rat brain: Immunohistochemical study of Fas, caspase 3 and TUNEL. *Neuropathology* 2000;20:273-282.
78. Peck P, Del Negro A. Can we avoid losing patients to stroke en www.medscape.com
79. Muir KW, Lees KR. A randomized, double blind, placebo controlled pilot trial of intravenous magnesium sulphate in acute stroke. *Stroke* 1995;26:1183-1186.
80. Muir KW, Lees KR. Images: Intravenous magnesium efficacy in stroke trial. *Cerebrovasc Dis* 1996;6:75-83.
81. Deveraux QL, Schendel SL, Reed JC. Antiapoptotic proteins: The bcl-2 and inhibitor of apoptosis protein families. *Cardiol Clin* 2001;19:57-74.
82. Xu D, Bureau Y, McIntyre DC. Attenuation of ischemia-induced cellular and behavioral deficits by X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein over expression in the rat hippocampus. *J Neurosci* 1999;19:5026-5023.
83. Zhu S, Stavroskaya IG, Drozda M, Kim BY, Ona V, Li M, et al. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 2002;417:74-78.
84. Sánchez Mejía RO, Ona VO, Li M, Friedlander RM. Minocycline reduces traumatic brain injury-mediated caspase-1 activation, tissue damage, and neurological dysfunction. *Neurosurgery* 2001;48:1393-1401.

La búsqueda: esencia de la humanidad

“*Quest. The Essence of Humanity*”. Libro de Charles Pasternak con prólogo de Baruch Blumberg. Wiley, Chichester, 2003).

La gran pregunta que se han hecho los hombres a lo largo de la historia, y muy probablemente antes de que pudiesen documentar su pensamiento, siempre ha sido, ¿qué distingue al hombre de los animales y especialmente de los primates superiores?

Variadas han sido las respuestas e igualmente insatisfactorias por cuanto todavía no nos convencen, tal vez porque no existe una sola característica diferencial, sino más bien el resultado de una íntima interconexión de varias de ellas, lo que Sir Peter Medawar llamó la combinación única de dotaciones.

Pasternak destaca cuatro diferencias anatómicas entre el hombre y el chimpancé: el modo de andar bípedo, la mano ágil (especialmente la oposición entre pulgar y demás dedos), sofisticación de las cuerdas vocales y gran cantidad de neuronas corticales. Todo ello surgió gradualmente en los últimos 5 millones de años, características que fueron retenidas por el *Homo sapiens* por la sencilla razón de que quienes las poseían se reprodujeron más exitosamente que otros primates, parientes cercanos.

La respuesta de Pasternak a la gran pregunta es que la diferencia está dada por la propensión innata del hombre a la búsqueda. Esas características anatómicas ciertamente han ayudado al hombre en esa incesante búsqueda. El hombre busca todo el tiempo nuevos horizontes, la explicación a los fenómenos que nos rodean, y también busca dominar a otras criaturas.

El libro que comentamos —todas sus 414 páginas—, están dedicadas a demostrar esa hipótesis central, utilizando una variedad de argumentos, desde las bases genéticas, pasando por la historia de nuestra especie, las controversias en ciencia y tecnología, y concluir con una visión del futuro.

Lo primero que uno se pregunta, y también lo hizo el autor del libro, es porqué una idea tan simple y con obvios méritos no se le ocurrió previamente a otros pensadores y escritores, y como a menudo sucede, ya que “no hay nada nuevo bajo el sol”, eventualmente Pasternak encontró un precursor de su hipótesis en otro científico británico Sir Alister Hardy, Profesor de Zoología en Oxford hace medio siglo.

Continúa en la pág. 37...